title1.QXD_title1.QXD 09.03.15 11:29 Page 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2015, том 24, номер 1. Издается 4 раза в год с 1992 г. Индекс 71305

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
В.С.МОИСЕЕВ *профессор, акад. РАН*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
Г.П.АРУТЮНОВ *профессор, зав. кафедрой внутренних болезней РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва*
Ю.Б.БЕЛОУСОВ *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва*
Дж.ВИДИМСКИ *зав. кафедрой кардиологии института усовершенствования врачей и фармацевтов, Прага*
А.П.ГОЛИКОВ *профессор, акад. РАН, клиника НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, Москва*
И.И.ДЕДОВ *профессор, акад. РАН, директор эндокринологического центра, зав. кафедрой эндокринологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*
А.ЗАНКЕТТИ *университет Милана, Италия*
А.Б.ЗБОРОВСКИЙ *профессор, акад. РАН, институт клинической и экспериментальной ревматологии, Волгоград*
В.Т.ИВАШКИН *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*
А.Я.ИВЛЕВА *профессор, Москва*
Р.С.КАРПОВ *профессор, акад. РАН, директор института кардиологии, Томск*
Ж.Д.КОБАЛАВА *профессор, зав. кафедрой пропедевтики и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, Москва*
В.Г.КУКЕС *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой пропедевтики и клинической фармакологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*
Р.Д.КУРБАНОВ *профессор, директор специализированного центра кардиологии, Ташкент*
Н.А.МУХИН *профессор, акад. РАН , зав. кафедрой внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*
Е.Л.НАСОНОВ *профессор, акад. РАН, директор института ревматологии, зав. кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*
Р.Г.ОГАНОВ *профессор, акад. РАН, центр профилактической медицины, Москва*
В.И.ПЕТРОВ *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии мед. академии, Волгоград*
С.В.СИДОРЕНКО *профессор, НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург*
В.П.ФИСЕНКО *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой фармакологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*
Е.И.ЧАЗОВ *профессор, акад. РАН, директор РКНПК, Москва*
А.Г.ЧУЧАЛИН *профессор, акад. РАН, директор института пульмонологии, зав. кафедрой внутренних болезней РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва*

РЕДАКТОР
С.В.МОИСЕЕВ *профессор*

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

5 **Диагностика и лечение алкогольной болезни печени**
В.С. Моисеев

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

13 **Биоаналогичные лекарственные препараты – перспективы использования в ревматологии**
П.И. Новиков, С.В. Моисеев

НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

18 **Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии**
А.Д. Кулагин, И.А. Лисуков, В.В. Птушкин, Е.Р. Шилова, Н.В. Цветаева, Е.А. Михайлова

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

27 **Предикторы устойчивого ответа на пэгинтерферон α-2a у больных HBeAg-негативным хроническим гепатитом B**
I. Goulis, S. Karatapanis, E. Akriviadis, M. Deutsch, G.N. Dalekos, M. Raptopoulou-Gigi, K. Mimidis, G. Germanidis, C. Drakoulis, C. Triantos, E. Zintzaras, G. Bakalos, G. Papatheodoridis

34 **Парентеральные вирусные гепатиты на Дальнем Востоке России: вирусологические и эпидемиологические особенности у моноинфицированных и пациентов с ко-инфекцией ВИЧ**
А.В. Кузнецова, А.В. Витько, Т.Н. Каравянская, И.А. Баглай, А.Е. Рогачикова, Г.А. Воронцова, С.С. Рудь

38 **Влияние амиодарона и соталола на морфофункциональные параметры левого предсердия у больных ишемической болезнью сердца с рецидивирующей фибрилляцией предсердий**
А.А. Юсупов, Г.К. Киякбаев, А.А. Шаваров, В.С. Моисеев

44 **Эффективность лечения больных бронхиальной астмой с использованием антилейкотриенового препарата монтелукаст**
В.Р. Межебовский

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

48 **Венозные тромбоэмболические осложнения при АНЦА-ассоциированных васкулитах**
Е.А. Макаров, С.В. Моисеев, Л.А. Стрижаков, П.И.Новиков

title1.QXD_title1.QXD 09.03.15 11:29 Page 2

РЕВМАТОЛОГИЯ

55 **Критерии выбора нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в реальной клинической практике: мнение практикующих врачей**

А.Е. Каратеев

61 **Вариабельность сердечного ритма при системной склеродермии**

Е.О. Черемухина, Л.П. Ананьева, Д.С. Новикова, Р.Т. Алекперов

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ОБЗОР

66 **Систематизированный обзор использования лекарственных средств во время беременности. I. Дизайн и методологическое качество исследований**

О.В. Решетько, К.А. Луцевич

ФАРМАКОКИНЕТИКА

72 **Биоэквивалентность таблетированных форм препаратов Мемантинол (Россия) и Акатинол Мемантин (Германия)**

А.В. Мирошкина, Т.Е. Артеева, Е.В. Вербицкая, Г.Г. Дей, О.С. Кетлинская, Э.Э. Звартау, В.И. Трофимов

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

76 **Мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера)**

С.В. Моисеев, П.И. Новиков, К.Е. Федоров, М.В. Таранова, Е.М. Щеголева, В.И. Шоломова, В.В. Фомин

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

83 **Клинико-экономический анализ применения ривароксабана после острого инфаркта миокарда**

О.В. Шаталова, С.В. Моисеев

88 **Фармакоэкономический анализ применения эверолимуса по сравнению с акситинибом во второй линии при метастатическом раке почки**

А.С. Колбин, М.Ю. Фролов, А.А. Курылев, М.А. Проскурин, Ю.Е. Балыкина

e-mail: clinpharm@mtu-net.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2015, 1-5

1 Гастроэнтерология, гепатология
Антитромботические средства
Ревматология

2 Антимикробная химиотерапия
Дерматология
Проблемы эндокринологии

3 Кардиология: факторы риска (специальный выпуск)

4 Кардиология
Ревматология
Проблемы урологии

5 Пульмонология
Нефрология
Неврология и психиатрия

ИНДЕКСЫ 71305 и 47217 каталога Роспечати

В издании журнала принимает участие Российское общество терапевтов

ИНФОРМАЦИЯ О ПОДПИСКЕ

На журнал можно подписаться в любом отделении связи. Индексы 71305 и 47217 (на год).

Желающие могут подписаться непосредственно в редакции. Для этого необходимо перечислить 300 руб.

ООО “ФАРМАПРЕСС”. ИНН 7717030876, КПП 771701001. Расчетный счет 40702810300010188331 в ЗАО ЮниКредит Банк, г. Москва, корр. счет 30101810300000000545, БИК 044525545

В графе назначение платежа указать: за подписку на журнал Клиническая фармакология и терапия и свой адрес.

Помимо 4 основных номеров журнала подписчики получат один специальный выпуск журнала (номер 3).

Если Вы не получили выписанный журнал, просьба сообщить об этом в редакцию по электронной почте или по телефону (499) 248 25 44. Соответствующий номер будет Вам выслан. Ориентировочные сроки рассылки 5 номеров журнала - (1) март, (2-3) июнь, (4) август, (5) ноябрь.

actual1_Layout 1 06.03.15 19:18 Page 5

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Диагностика и лечение алкогольной болезни печени

В.С. Моисеев

Российский университет дружбы народов, Москва

В статьей обсуждаются современные подходы к диагностике и лечению алкогольной болезни печени на основании рекомендаций Европейской ассоциации по изучению печени.

Ключевые слова. *Алкогольная болезнь печени, стеатоз, стеатогепатит, цирроз печени, диагноз, лечение.*

Клин. фармакол. тер., 2015, 24 (1), 5-12.

Алкогольная болезнь печени (АБП) относится к числу самых распространенных заболеваний печени [1]. В Европе потребление алкоголя на душу населения составляет 11 л в год среди населения старше 15 лет. Более 50 млн европейцев употребляют большое количество алкоголя (>40 г в день у мужчин и >20 г в день у женщин) [2]. Доля алкольной интоксикации в структуре причин общей смертности составляет 3,8% [3]. В европейских странах у мужчин она значительно выше, чем у женщин (11,0% и 1,8%, соответственно). В молодом возрасте доля смертности, связанной с алкоголем, у мужчин и женщин достигает 25% и 10%, соответственно [4]. Оценить заболеваемость АБП и ее тенденции сложно. В качестве критерия оценки часто используют смертность от цирроза печени независимо от его предполагаемой этиологии, так как дифференцировать случаи смерти от алкогольного и неалкогольного цирроза печени невозможно [5]. В связи с этим интерпретировать имеющиеся данные следует осторожно. Применение неинвазивных методов диагностики выраженного фиброза печени поможет оценить распространенность компенсированного алкогольного цирроза печени в общей популяции и у людей, злоупотребляющих алкоголем. Недавно во Франции было показано, что алкоголь является причиной примерно трети случаев фиброза печени [6]. Смертность от цирроза печени значительно отличается в европейских странах (до 15 раз) [7]. В Восточной Европе она несколько выше, чем в других странах [7]. За последние 30 лет во многих европейских странах смертность от цирроза печени значительно снизилась [8], в то время как в Финляндии, Ирландии и Великобритании [9], а также в большинстве стран Восточной Европы, включая Россию, она увеличилась.

Многие вопросы диагностики и лечения АБП остаются нерешенными. Недавно ключевые аспекты этой проблемы были рассмотрены в рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени [2], которые послужили основой для подготовки этой статьи.

Диагностика алкогольной зависимости

В умеренных дозах алкоголь оказывает кардиопротективное действие [10,11], которое может нивелировать негативные последствия его употребления. Однако повреждение печени развивается даже при употреблении очень низких доз алкоголя. Например, по данным мета-анализа исследований, частота цирроза печени у людей, употреблявших 25 г этанола в день, была достоверно выше, чем у непьющих [12]. В другом мета-анализе было выявлено увеличение риска смерти от цирроза печени у мужчин и женщин, употреблявших 12-24 г этанола в день [13], причем у женщин значительное увеличение риска было отмечено даже при употреблении этанола в дозе до 12 г/день. Указанные дозы (<25 г/день) значительно ниже доз, которые считают безопасными в большинстве рекомендаций. Кроме того, риск развития цирроза зависит от длительности регулярного употребления спиртных напитков, а не только от их количества.

В европейских странах значительно отличаются употребление алкоголя на душу населения, наиболее популярные типы алкольных напитков и частота кутеж-

Адрес: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГКБ №64

actual1_Layout 1 06.03.15 19:18 Page 6

ного (запойного) пьянства [4]. В соответствии с определением National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism, кутежное пьянство – это употребление по крайней мере 5 стандартных доз алкоголя у мужчин или 4 доз у женщин примерно за 2 ч [14]. Употребление алкоголя на душу населения тесно коррелирует со смертностью от цирроза печени [15], в то время как влияние других показателей, характеризующих употребление алкоголя, на риск смерти в популяции остается неизученным [16,17]. Например, не установлено, имеет ли тип алкогольного напитка большее значение, чем количество этанола? Сопряжено ли с особым риском употребление большого количества алкоголя до степени интоксикации? Каков вклад употребления напитков, которые могут содержать дополнительные гепатотоксичные вещества помимо этанола? К последним относятся фруктовые настойки, которые популярны в Венгрии, а также самогон в России и других странах бывшего Советского Союза. Следует отметить, что ни в одном мета-анализе не удалось дифференцировать эффекты ежедневного употребления алкоголя и кутежного пьянства, а "безопасные" уровни последнего мало изучены [2]. Первые исследования свидетельствовали о повышении риска развития АБП при кутежном пьянстве [18], однако в недавно завершенном проспективном исследовании было показано, что увеличение смертности от болезней печени в Великобритании связано в первую очередь с ежедневным или регулярным употреблением большого количества алкоголя, а не с эпизодическим (кутежным) пьянством [19].

У пациентов с заболеваниями печени необходимо оценивать употребление алкоголя с помощью надежных методов. Обычно его измеряют в г/день или г/нед на основании подсчета стандартных доз спиртных напитков [20]. Стандартные дозы могут отличаться в разных странах, однако в большинстве стран Европы стандартная доза фиксированная и содержит 8-10 г этанола. Для количественного анализа употребления алкоголя можно использовать вопросники и дневники. Альтернативой вопросникам, предполагающим анализ частоты употребления алкоголя, могут быть скрининговые тесты, использующиеся для выявления "рискованного пьянства" и алкогольной зависимости. Существуют многочисленные валидированные вопросники, переведенные на многие языки, однако "золотым стандартом" остается AUDIT (Alcohol Use Disorders Inventory Test), разработанный ВОЗ в 1982 году [21]. AUDIT состоит из 10 вопросов, позволяющих оценить употребление алкоголя (1–3), алкогольную зависимость (4–6) и проблемы, связанные с алкоголем (7–10). National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism рекомендует использовать третий вопрос AUDIT (Как часто вы выпиваете 6 или более доз алкоголя за один раз?) для скрининга. Если ответ оказывается положительным, то целесообразно задать все вопросы, входящие в AUDIT [14].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что алкогольная зависимость формируется за 5 лет до направления пациента к специалисту. Соответственно, необходимо принимать меры, чтобы сократить разрыв между появлением признаков алкогольной зависимости и началом специализированной помощи.

Медикаментозная терапия алкогольной зависимости

Прекращение приема алкоголя улучшает клинические исходы на всех стадиях АБП. Для лечения алкогольной зависимости применяют дисульфирам, налтрексон (антагонист опиоидных рецепторов) и акампросат (модулятор глутаматергических рецепторов). Эффективность последнего в лечении алкоголизма была подтверждена при мета-анализе 24 рандомизированных контролируемых исследований [22]. Перспективными средствами считают топирамат, ондансетрон и баклофен [23]. Топирамат – это противосудорожный препарат, безопасность и эффективность которого продемонстрированы у людей, злоупотребляющих алкоголем [24]. Антагонист 5-HT_3 рецепторов ондансетрон вызывал уменьшение употребления алкоголя, однако этот эффект проявлялся у больных "ранним" алкоголизмом [25]. Следует учитывать, что применение дисульфирама и налтрексона при АБП не рекомендуется, учитывая их возможную гепатотоксичность, в то время как опыт применения других препаратов у больных с серьезным поражением печени отсутствует или ограничен [2]. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что баклофен, являющийся агонистом ГАМК-рецепторов, увеличивает частоту абстиненции и предупреждает рецидив у пациентов с алкогольной зависимостью [26]. Безопасность и эффективность баклофена были показаны в клиническом исследовании у больных алкогольным циррозом печени [27]. В это исследование были включены 148 пациентов с алкогольным циррозом печени, которые в течение 12 недель получали баклофен или плацебо. Абстиненция была достигнута у 71% и 29% больных основной и контрольной групп, соответственно (отношение шансов 6,3; 95% доверительный интервал 2,4-16,1, p=0,0001). Кумулятивная длительность абстиненции в группе баклофена была почти в два раза выше, чем в группе плацебо (62,8 и 30,8 дней, соответственно; p=0,001). Нежелательных эффектов со стороны печени не зарегистрировали. Несмотря на положительные результаты этого исследования, эффективность и безопасность баклофена в лечении алкогольной зависимости у больных с АБП нуждаются в дополнительном изучении.

Варианты, механизмы развития и факторы риска прогрессирования АБП

АБП включает в себя стеатоз, алкогольный стеатогепатит (АСГ), прогрессирующий фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). По данным исследования у 1407 больных алкоголизмом или АБП, которым проводилась биопсия печени, в 14% случаев изменения в печени отсутствовали, в 28% – определялся только стеатоз, в 20% – фиброз (со стеатозом или без него), в 8,5% – алкогольный гепатит, в 29% – цирроз [28]. Наиболее ранним и частым гистологическим при-

actual1_Layout 1 06.03.15 19:18 Page 7

знаком АБП является крупнокапельная жировая дистрофия печени [29]. Алкогольный стеатогепатит – это сочетание стеатоза, баллонной дистрофии гепатоцитов и воспалительного инфильтрата, состоящего из полиморфноядерных нейтрофилов. Часто отмечается наличие телец Мэллори и крупных митохондрий, хотя они неспецифичны для алкогольного стеатогепатита. Повторные атаки АСГ приводят к развитию фиброза, конечной стадией которого является мелкоузловой цирроз; иногда встречается смешанный крупно- и мелкоузловой цирроз печени [30].

Хотя стеатоз печени наблюдается у многих людей, употребляющих более 60 г этанола в день (например, 1/2 бутылки вина или более 1 л пива), его прогрессирование с формированием АСГ отмечается у небольшой части из них, а цирроз печени в конечном итоге развивается у 10-20% больных [31]. Риск развития и клиническое течение АБП зависят от генетических и других факторов [32]. Выделяют 4 основных механизма развития стеатоза печени [2]: (1) повышенное образование НАДН, которое способствует синтезу жирных кислот и триглицеридов и вызывает ингибирование митохондриального бета-окисления жирных кислот; (2) увеличение поступления свободных жировых кислот в печень из жировой ткани и хиломикронов слизистой оболочки кишечника; (3) ингибирование активности АМФ-активируемой киназы, которое приводит к усилению липогенеза и снижению липолиза; (4) повреждение митохондрий и микроканальцев ацетальдегидом, вызывающее снижение окисления НАДФ и накопление липопротеидов очень низкой плотности, соответственно.

Развитие воспалительной инфильтрации и некроза гепатоцитов, наблюдающихся при АСГ, связывают с токсическими эффектами ацетальдегида, образованием реактивных кислородных радикалов и перекисным окислением липидов, эффектами провоспалительных цитокинов. Ацетальдегид связывается с белками [33] и ДНК [34], вызывая нарушение их функции и образование белковых аддуктов, которые активируют иммунную систему путем образования аутоантигенов. Кроме того, ацетальдегид вызывает повреждение митохондрий и нарушает функцию глутатиона, что приводит к окислительному стрессу и апоптозу [35]. Реактивные кислородные радикалы образуются в основном под действием CYP2E1-зависимой митохондриальной системы транспорта электронов, НАДН-зависимой цитохромредуктазы и ксантиноксидазы [36]. Хроническая алкогольная интоксикация вызывает повышение активности изофермента CYP2E1, превращающего этанол в ацетальдегид. Метаболиты алкоголя и реактивные кислородные радикалы стимулируют сигнальные системы, такие как NF-κB, STAT-JAK и JNK, в резидентных клетках печени и вызывают локальный синтез воспалительных медиаторов, в том числе фактора некроза опухоли α и CXC хемокинов (например, интерлейкина-8), а также остеопонтина [37]. Злоупотребление алкоголем приводит к изменению микробиоты толстой кишки и повышению проницаемости ее стенки, что сопровождается увеличением сывороточных уровней липополисахаридов [38], оказывающих провоспалительное действие на купфферовские клетки [39]. Воспалительные изменения приводят к инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами, образованию реактивных кислородных радикалов и повреждению гепатоцитов. Кроме того, при алкогольной интоксикации нарушается функция системы убиквитин-протеасомы, что вызывает повреждение гепатоцитов и накопление в печени агрегатов цитокератинов (телец Мэллори) [40].

Клеточные и молекулярные механизмы фиброгенеза при АБП окончательно не изучены [41]. Метаболиты этанола, такие как ацетальдегид, могут прямо активировать звездчатые клетки, синтезирующее коллаген в поврежденной печени. Активация звездчатых клеток происходит также под действием поврежденных гепатоцитов, активированных купфферовских клеток и полиморфноядерных лейкоцитов. Эти клетки выделяют фиброгенные медиаторы, такие как факторы роста (TGFβ1, PDGF), цитокины (лептин, ангиотензин II, интерлейкин-8 и ФНО α), растворимые медиаторы (оксид азота) и реактивные кислородные радикалы. Последние стимулируют профиброгенные внутриклеточные сигнальные системы в звездчатых клетках, включая ERK, PI3K/AKT и JNK [42]. Они также повышают активность TIMP-1 и подавляют металлопротеиназы, что способствует накоплению коллагена. Коллаген при АБП может синтезироваться не только звездчатыми, но и другими клетками, в том числе портальными фибробластами и клетками, образующимися из костного мозга.

В исследованиях у близнецов была показана роль генетической восприимчивости к АБП. У монозиготных близнецов частота конкордантности в отношении развития алкогольного цирроза печени была выше, чем у дизиготных близнецов [43,44]. Результаты таких исследований свидетельствуют о том, что генетические факторы на 50% определяют восприимчивость человека к развитию АБП. Опубликованы результаты мета-анализа исследований, в которых оценивали ассоциацию между полиморфизмом генов, кодирующих алкоголь- и альдегиддегидрогеназу и цитохром P450 2E1. В него были включены 50 исследований случай-контроль, проводившихся с 1990 по 2004 г. [45]. Хотя имелась достоверная ассоциация между определенными генетическими вариантами и развитием алкоголизма, связи между изученными полиморфизмами и риском развития алкогольного цирроза печени не выявлено. При изучении возможной ассоциации между АБП и полиморфизмом генов, кодирующих антиоксидантный ответ, цитокины и другие факторы, не удалось доказать, что какой-либо из этих генетических вариантов служит фактором риска АБП [46]. Однако недавно в двух исследованиях случай-контроль у алкоголиков была выявлена достоверная ассоциация между риском алкогольного цирроза печени и носительством генотипа *PNPLA3 rs738409* (GG) [47,48].

actual1_Layout 1 06.03.15 19:18 Page 8

Вероятность формирования АБП зависит от количества употребляемого алкоголя. Алкогольный стеатоз обнаруживают у 60% людей, употребляющих более 60 г этанола в день, а риск развития цирроза самый высокий при ежедневном употреблении более 120 г алкоголя в день [49]. Однако поражение печени иногда развивается при употреблении меньшего количества алкоголя. Женщины в целом более чувствительны к гепатотоксическому действию алкоголя. Механизмы повышенной восприимчивости к алкоголю окончательно не установлены, однако она, вероятно, связана с эстрогенами и их синергическим действием на окислительный стресс и воспаление [50]. Кроме того, после приема одинаковых доз алкоголя уровень этанола в крови у женщин выше, чем у мужчин, что, вероятно, отражает более быстрый метаболизм алкоголя при первом прохождении через печень у мужчин [51] или пониженный объем распределения алкоголя у женщин.

Наличие депозитов железа в биоптатах печени ассоциировалось с фиброзом у больных АБП [52] и повышенной смертностью у пациентов с алкогольным циррозом печени [53]. Повышенные сывороточные показатели обмена железа нередко обнаруживают у больных АБП. Алкоголь и железо оказывают синергическое действие на окислительный стресс, что может способствовать прогрессированию поражения печени.

Диагностика алкогольной болезни печени

У большинства больных с АБП течение заболевания бессимптомное, поэтому его можно выявить только с помощью скрининговых методов. У некоторых пациентов имеются маркеры хронической алкогольной интоксикации, такие как двустороннее увеличение околоушных слюнных желез, атрофия мышц, истощение, контрактура Дюпюитрена, симметричная периферическая нейропатия. У больных алкогольным циррозом печени чаще встречаются гинекомастия и поля сосудистых звездочек. Основной клинический симптом АСГ – нарастающая желтуха, которая может сочетаться с лихорадкой, снижением массы тела и увеличением печени, которая болезненна при пальпации. В тяжелых случаях АСГ приводит к развитию декомпенсации заболевания печени, проявляющейся асцитом, энцефалопатией и желудочно-кишечным кровотечением. Активность АСТ обычно увеличивается в 2-6 раз по сравнению с верхней границей нормы, а коэфициент АСТ/АЛТ превышает 2. Часто отмечается увеличение уровня билирубина и числа нейтрофилов. В зависимости от тяжести болезни могут быть снижен сывороточный уровень альбумина, увеличены протромбиновое время и международное нормализованное отношение (МНО). У пациентов с тяжелыми формами АСГ повышена вероятность развития бактериальной инфекции и острой почечной недостаточности, связанной с гепаторенальным синдромом 1 типа [54].

Хотя надежных лабораторных маркеров хронической алкогольной интоксикации не существует, для выявления употребления алкоголя в анамнезе определяют уровень углеводдефицитного трансферрина (УДТ) и активность гамма-глутаматтранспептидазы (ГГТ) [55]. У больных АБП активность ГГТ обычно выше, чем у пациентов с другими заболеваниями печени. Однако специфичность увеличения сывороточной активности ГГТ снижается у пациентов с более далеко зашедшим заболеванием печени, так как уровень фермента повышается у больных с выраженным фиброзом независимо от его причины [56]. Повышение уровня АСТ наблюдается при всех формах АБП. Коэффициент АСТ/АЛТ, как правило, превышает 1 [57], однако этот признак не обладает достаточными специфичностью или чувствительностью, так как является также непрямым маркером выраженного фиброза [58].

Для установления гистологического диагноза АБП требуется биопсия печени, которая обоснована у пациентов с агрессивными формами АБП, такими как тяжелый стеатогепатит, требующий терапии. В настоящее время используются несколько новых методов оценки фиброза печени. Хотя эти методы первоначально разрабатывались для больных хроническим гепатитом С, некоторые из них оказались информативными у больных АБП. Эластография – это надежный метод оценки фиброза у больных АБП [59]. Упругость печени – это физический параметр, который выражают в килопаскалях. Чем менее эластична печень, тем более выражен фиброз. Измерения проводятся в десятках точек, а объем иссследуемой печеночной ткани составляет в среднем 6 см^3 (1/500 объема печени). В нескольких исследованиях было установлено, что значения упругости печени у больных алкогольным циррозом превышают таковые у пациентов с циррозом вирусной этиологии. Это свидетельствует о том, что этиология может оказывать влияние на количество фиброзной ткани при одной и той же стадии фиброза. Однако недавно в одном исследовании было показано, что АСГ сопровождается значительным увеличением упругости ткани печени независимо от стадии фиброза [60]. Воспаление, холестаз или застой в печени также оказывают влияние на упругость печеночной ткани независимо от фиброза [61]. Все эти изменения могут наблюдаться при АБП, поэтому результаты измерения упругости ткани печени следует всегда интерпретировать в контексте клинических и лабораторных данных и результатов других методов исследования.

Визуализирующие методы исследования, такие как эхография, магнитно-резонансная и компьютерная томография, позволяют диагностировать жировую печень, исключить другие причины хронических заболеваний печени и используются для диагностики осложнений далеко зашедших болезней печени независимо от этиологии. Однако визуализирующие методы исследования не дают возможность установить алкогольную этиологию поражения печени.

Лечение алкогольной болезни печени

Основой лечения АБП остается прекращение приема алкоголя, которое позволяет значительно улучшить

actual1_Layout 1 06.03.15 19:18 Page 9

исходы заболевания. Дополнительное питание с высоким содержанием белков оказывает благоприятное влияние на состояние больных. У многих пациентов имеется дефицит витаминов и микроэлементов, поэтому целесообразно их дополнительное назначение.

При стеатозе печени медикаментозная терапия не требуется, в то время как больным циррозом печени показана стандартная симптоматическая терапия. У больных алкогольным циррозом изучали эффективность несколько лекарственных препаратов, включая S-аденозил-L-метионин, пропилтиоурацил, колхицин, анаболические/андрогенные стероиды и силимарин. Все они не оказывали существенного влияния на исходы заболевания [2].

Ниже приведены рекомендации по лечению тяжелых форм АСГ, которые диагностируют с помощью прогностических моделей, позволяющих предсказать высокий риск смерти через 1-2 месяца после госпитализации. Дискриминантная функция (ДФ) Maddrey – это первый индекс, который по-прежнему используется чаще всего. При тяжелых формах АСГ значение индекса составляет ⩾32 [62]. Без лечения выживаемость в течение месяца у больных с указанным значением индекса составляла от 50% до 65% [63,64]. Кроме того, разработаны другие индексы для оценки прогноза у больных АСГ, такие как MELD (Model for End-Stage Liver Disease), GAHS (Glasgow ASHScore), ABIC (возраст, сывороточный билирубин, МНО и сывороточный креатинин), однако их необходимо валидировать в дополнительных исследованиях.

Кортикостероиды. При анализе результатов 5 последних рандомизированных контролируемых исследований было показано, что при лечении кортикостероидами 28-дневная выживаемость была выше, чем у пациентов, не получавших эти препараты [65]. В большинстве исследований кортикостероиды были эффективными только у ограниченной части больных с тяжелыми формами АСГ. В связи с этим важное значение имеет быстрое выделение пациентов, не отвечающих на кортикостероидную терапию, чтобы определить показания к ее прекращению и ограничить необоснованное лечение. Например, индекс Lille выше 0,45 через 7 дней после начала кортикостероидной терапии позволяет предсказать высокий ответ на лечение [66]. При низкой эффективности терапии ее рекомендуется прервать, особенно при наличии “нулевого” ответа (индекс Lille >0,56) [65].

Пентоксифиллин. Пентоксифиллин обладает антиоксидантными свойствами и ингибирует фактор некроза опухоли (ФНО) α. У больных тяжелым алкогольным гепатитом (ДФ⩾32), получавших пентоксифиллин, было выявлено увеличение 6-месячной выживаемости по сравнению с плацебо. Этот благоприятный эффект не сопровождался существенными изменениями функции печени, а был связан со значительным снижением частоты гепаторенального синдрома [67]. В одном рандомизированном контролируемом исследовании у больных циррозом, связанным или не связанным с АБП, также была показана эффективность пентоксифиллина в профилактике гепаторенального синдрома [68]. Однако в подгруппе больных тяжелым алкогольным гепатитом (ДФ⩾32) достоверная разница выживаемости между группами пентоксифиллина и плацебо отсутствовала. В одном исследовании было отмечено улучшение исходов при лечении пентоксифиллином по сравнению с кортикостероидами, которое было связано с профилактикой гепаторенального синдрома [69]. Недавно в крупном рандомизированном контролируемом исследовании у 270 больных тяжелым алкогольным гепатитом не была подтверждена более высокая эффективность комбинации преднизолона и пентоксифиллина по сравнению с одними кортикостероидами [70]. В другом крупном исследовании было показано благоприятное действие пентоксифиллина на выживаемость, связанное с профилактикой гепаторенального синдрома. Однако при добавлении к пентоксифиллину кортикостероида отмечалось ухудшение выживаемости в результате увеличения частоты кровотечений при наличии портальной гипертензии [71].

Ингибиторы ФНО. В пилотном рандомизированном исследовании у больных тяжелым АСГ однократное введение инфликсимаба в комбинации с кортикостероидами хорошо переносилось и вызывало значительное улучшение индекса Maddrey через 28 дней [72]. Эффективность ингибиторов ФНО не была подтверждена в двух рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых изучали инфликсимаб [73] или этанерцепт [74]. Лечение ингибиторами ФНО ассоциировалось с увеличением вероятности развития тяжелых инфекций и смерти.

N-ацетилцистеин. Антиоксидант, который восстанавливает запасы глутатиона в гепатоцитах. В рандомизированном контролируемом исследовании монотерапия N-ацетилцистеином не имела существенных преимуществ перед плацебо [75]. В другом рандомизированном исследовании N-ацетилцистетин по влиянию на краткосрочный прогноз уступал кортикостероидам [76]. Недавно в рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что комбинированная терапия кортикостероидами и N-ацетилцистеином улучшает выживаемость в течение 1 месяца по сравнению с монотерапией кортикостероидами [77]. Частота инфекций и гепаторенального синдрома была ниже у больных, получавших кортикостероиды и N-ацетилцистеин. Однако выживаемость через 6 месяцев (первичная конечная точка) достоверно не отличалась между двумя группами. Следовательно, кортикостероиды и N-ацетилцистеин могут давать синергические эффекты. Необходимы дополнительные исследования для изучения этой стратегии и определения оптимальной длительности терапии N-ацетилцистеином.

В трех рандомизированных контролируемых исследованиях пропилтиоурацил не оказывал влияния на краткосрочную выживаемость больных АСГ. В двух исследованиях не было отмечено улучшения выживае-

actual1_Layout 1 06.03.15 19:18 Page 10

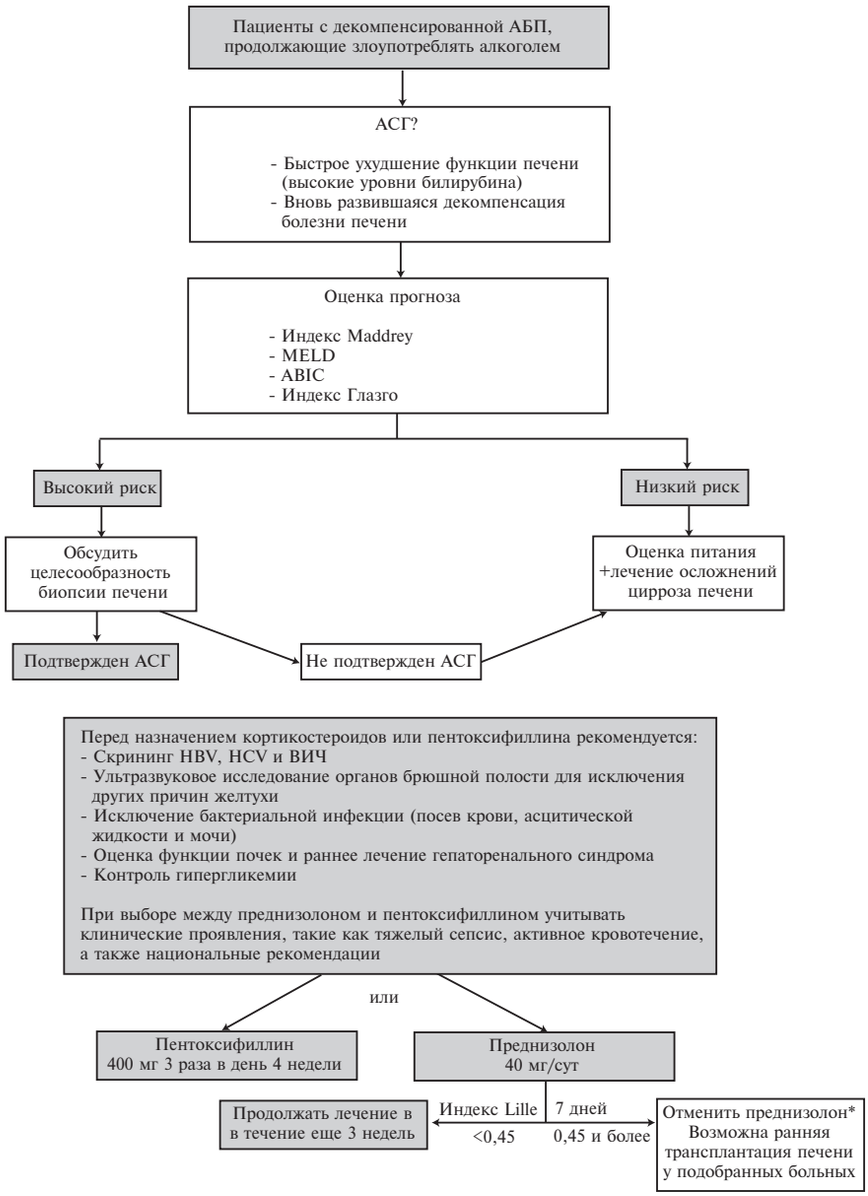

Рис. 1. Алгоритм лечения больных АСГ. Индекс Lille ⩾0,45 указывает на отсутствие ответа и повышенный риск развития инфекции и смерти. При неэффективности кортикостероидов их рекомендуется отменить, особенно при наличии нулевого ответа (индекс >0,56)

мости при лечении колхицином. В связи с этим эксперты EASL не рекомендовали дальнейшее изучение влияния пропилтиоурацила или колхицина на краткосрочную выживаемость у больных АСГ.

В Европейских рекомендациях по лечению АБП к препаратам первой линии у больных тяжелым АСГ отнесены кортикостероиды или пентоксифиллин в случае сепсиса (рис. 1) [2]. Необходимо в ранние сроки оценивать эффективность терапии кортикостероидами и прекращать лечение при отсутствии ответа. Отмечено также, что N-ацетилцистеин может быть эффективным у больных тяжелым АСГ, получающих кортикостероиды. В будущих исследованиях целесообразно изучение других первичных конечных точек помимо ранней смертности, чтобы облегчить разработку новых методов лечения АСГ. Особое внимание следует уделять пациентам с АСГ средней тяжести, учитывая достаточно высокую смертность в течение 6 месяцев в этой группе. В трансляционных исследованиях необходимо выделить молекулярные аспекты поражения печени, включая сигнальные системы воспаления и регенерации, ассоциирующиеся с разными исходами.

1. Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов. Под ред. В.С.Моисеева. М., 2014.

actual1_Layout 1 06.03.15 19:19 Page 11

2. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease. J Hepatology 2012;57:399–420.
3. Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. Lancet 2009;373:2223–33.
4. Anderson HR, Baumburg B. Alcohol in Europe. A public health perspective. London: Institute of Alcohol Studies; 2006.
5. Ramstedt M. Alcohol consumption and liver cirrhosis mortality with and without mention of alcohol – the case of Canada. Addiction 2003;98:1267–76.
6. Roulot D, Costes JL, Buyck JF, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. Gut 2010;60:977–84.
7. Zatonski WA, Sulkowska U, Manczuk M, Rehm J, Boffetta P, Lowenfels AB, et al. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. Eur Addict Res 2010;16:193–201.
8. Leon DA, Collier T. Trends in mortality from liver cirrhosis in Europe in EASL meeting on alcoholic liver disease. Athens: 2010.
9. Leon DA, McCambridge J. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data. Lancet 2006;367:52–56.
10. Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K. Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis. Addiction 2000;95:1505–23.
11. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases. Expert Rev Cardiovasc Ther 2009;7:499–506.
12. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Torchio P. Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. Alcohol Alcohol 1998;33: 381–92.
13. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S, Irving H, Baliunas D, Patra J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. Drug Alcohol Rev 2010;29:437–45.
14. Zakhari S, Li TK. Determinants of alcohol use and abuse: impact of quantity and frequency patterns on liver disease. Hepatology 2007;46:2032–9.
15. Ramstedt M. Per capita alcohol consumption and liver cirrhosis mortality in 14 European countries. Addiction 2001;96:S19–S33.
16. Mathurin P, Deltenre P. Effect of binge drinking on the liver: an alarming public health issue? Gut 2009;58:613–7.
17. Rehm J, Kanteres F, Lachenmeier DW. Unrecorded consumption, quality of alcohol and health consequences. Drug Alcohol Rev 2010;29:426–36.
18. Barrio E, Tome S, Rodriguez I, Gude F, Sanchez-Leira J, Perez-Becerra E, et al. Liver disease in heavy drinkers with and without alcohol withdrawal syndrome. Alcohol Clin Exp Res 2004;28:131–6.
19. Wechsler H, Austin SB. Binge drinking: the five/four measure. J Stud Alcohol 1998;59:122–4.
20. Miller W, Heather N, Hall W. Calculating standard drink units: international comparisons. Br J Addict 1991;86:43–7.
21. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption. Addiction 1993;88:791–804.
22. Rösner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Lehert P, Vecchi S, Soyka M. Acamprosate for alcohol dependence. Cochrane Database Syst Rev 2010;9:CD004332.
23. Heilig M, Egli M. Pharmacological treatment of alcohol dependence: target symptoms and target mechanisms. Pharmacol Ther 2006;111:855–876.
24. Johnson BA, Rosenthal N, Capece JA, Wiegand F, Mao L, Beyers K, et al. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. JAMA 2007;298:1641–51.
25. Johnson BA. Medication treatment of different types of alcoholism. Am J Psychiatry 2010;167:630–9.
26. Addolorato G, Leggio L. Safety and efficacy of baclofen in the treatment of alcohol dependent patients. Curr Pharm Des 2010;16:2113–7.
27. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. Lancet 2007;370:1915–1922.
28. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. Hepatology 1997;25:108–11.
29. Edmondson HA, Peters RL, Frankel HH, Borowsky S. The early stage of liver injury in the alcoholic. Medicine (Baltimore) 1967;46:119–29.
30. Hall PD. Pathological spectrum of alcoholic liver disease. Alcohol Alcohol 1994;2:303–13.
31. Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. Lancet 1995;346:987–90.
32. Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. Gastroenterology 2011;141:1572–85.
33. Niemela O, Juvonen T, Parkkila S. Immunohistochemical demonstration of acetaldehyde-modified epitopes in human liver after alcohol consumption. J Clin Invest 1991;87:1367–74.
34. Theruvathu JA, Jaruga P, Nath RG, Dizdaroglu M, Brooks PJ. Polyamines stimulate the formation of mutagenic 1,N2-propanodeoxyguanosine adducts from acetaldehyde. Nucleic Acids Res 2005;33:3513–20.
35. Seitz HK, Stickel F. Risk factors and mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress. Biol Chem 2006;387:349–60.
36. Albano E. Alcohol, oxidative stress and free radical damage. Proc Nutr Soc 2006;65:278–90. Lieber CS. Cytochrome P-4502E1: its physiological and pathological role. Physiol Rev 1997;77:517–44.
37. Seth D, Gorrell MD, Cordoba S, McCaughan GW, Haber PS. Intrahepatic gene expression in human alcoholic hepatitis. J Hepatol 2006;45:306–20.
38. Urbaschek R, McCuskey RS, Rudi V, Becker KP, Stickel F, Urbaschek B, et al. Endotoxin, endotoxin-neutralizing-capacity, sCD14, sICAM-1, and cytokines in patients with various degrees of alcoholic liver disease. Alcohol Clin Exp Res 2001;25:261–8.
39. Thurman II RG. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin. Am J Physiol 1998;275:G605–11.
40. Bardag-Gorce F, Yuan QX, Li J, French BA, Fang C, Ingelman-Sundberg M, et al. The effect of ethanol-induced cytochrome p4502E1 on the inhibitionof proteasome activity by alcohol. Biochem Biophys Res Commun 2000;279:23–9.
41. Cubero FJ, Urtasun R, Nieto N. Alcohol and liver fibrosis. Semin Liver Dis 2009;29:211–21.
42. Moreno M, Bataller R. Cytokines and renin-angiotensin system signaling in hepatic fibrosis. Clin Liver Dis 2008;12:825–852.
43. Hrubec Z, Omenn GS. Evidence of genetic predisposition to alcoholic cirrhosis and psychosis: twin concordances for alcoholism and its biological end points by zygosity among male veterans. Alcohol Clin Exp Res 1981;5:207–15.
44. Reed T, Page WF, Viken RJ, Christian JC. Genetic predisposition to organspecific end points of alcoholism. Alcohol Clin Exp Res 1996;20:1528–33.
45. Zintzaras E, Stefanidis I, Santos M, Vidal F. Do alcohol-metabolizing enzyme gene polymorphisms increase the risk of alcoholism and alcoholic liver disease? Hepatology 2006;43:352–61.
46. Stickel F, Osterreicher CH. The role of genetic polymorphisms in alcoholic liver disease. Alcohol Alcohol 2006;41:209–24.
47. Tian C, Stokowski RP, Kershenobich D, Ballinger DG, Hinds DA. Variant in PNPLA3 is associated with alcoholic liver disease. Nat Genet 2010;42:21–3.
48. Stickel F, Buch S, Lau K, Meyer zu Schwabedissen H, Berg T, Ridinger M, et al. Genetic variation in the PNPLA3 gene is associated with alcoholic liver injury in caucasians. Hepatology 2010;53:86–95.
49. Becker U, Deis A, Sorensen TI, Gronbaek M, Borch-Johnsen K, Muller CF, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. Hepatology 1996;23:1025–9.
50. Eagon PK. Alcoholic liver injury: influence of gender and hormones. World J Gastroenterol 2010;16:1377–84.
51. Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. N Engl J Med 1990;322:95–9.
52. Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. Hepatology 2002;35:635–8.
53. Machado MV, Ravasco P, Martins A, Almeida MR, Camilo ME, Cortez-Pinto H. Iron homeostasis and H63D mutations in alcoholics with and without liver disease. World J Gastroenterol 2009;15:106–11.
54. Lucey M, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. N Engl J Med 2009;360:2758–69.
55. Hock B, Schwarz M, Domke I, Grunert VP, Wuertemberger M, Schiemann U, et al. Validity of carbohydrate-deficient transferrin (% CDT), gammaglutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. Addiction 2005;100: 1477–86.
56. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. Lancet 2001;357:1069–75.
57. Cohen J A, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio – an indicator of alcoholic liver disease. Dig Dis Sci 1979;24:835–8.
58. Nyblom H, Berggren U, Balldin J, Olsson R. High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking. Alcohol Alcohol 2004;39:336–9.
59. Mueller S, Millonig G, Sarovska L, Friedrich S, Reimann FM, Pritsch M, et al. Increased liver stiffness in alcoholic liver disease: differentiating fibrosis from steatohepatitis. World J Gastroenterol 2010;16:966–72.
60. Mueller S, Sandrin L. Liver stiffness: a novel parameter for the diagnosis of liver disease. Hepatic Med Evid Res 2010;2:49–67.
61. Castera L, Pinzani M. Biopsy and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis: does it take two to tango? Gut 2010;59:861–6.
62. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. Gastroenterology 1978;75:193–9.
63. Carithers Jr RL, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized multicenter trial. Ann Intern Med 1989;110:685–90.
64. Phillips M, Curtis H, Portmann B, Donaldson N, Bomford A, O'Grady J. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis – a randomised clinical trial. J Hepatol 2006;44:784–790.
65. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. Gut 2011;60:255–60.
66. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. Hepatology 2007;45:1348–54.
67. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a doubleblind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2000;119:1637–48.
68. Lebrec D, Thabut D, Oberti F, Perarnau JM, Condat B, Barraud H, et al. Pentoxifylline does not decrease short-term mortality but does reduce complications in patients with advanced cirrhosis. Gastroenterology 2010;138:1755–62.
69. Krishna De B, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksi SD, Pani A, Ghosh P. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. World J Gastroenterol 2009;15:1613–9.
70. Mathurin P, Louvet A, Dao T, Nahon P, Diaz E, Carbonell N, et al. Addition of pentoxifylline to prednisolone for severe alcoholic hepatitis does not improve 6-month survival: results of the Corpentox trial. Hepatology 2011;54:391A.
71. Tarasova O, Mazurchik N, Ogurtsov P, Moiseev V. Prednisolone and pentoxifylline combination in patients with severe acute alcoholic hepatitis. Res J Pharmaceut Biol Chem Sci 2014;5(5):1783.
72. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, Giostra E, Rougemont AL, Pugin J, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepati-

actual1_Layout 1 06.03.15 19:19 Page 12

tis: a randomized pilot study. J Hepatol 2002;37:448–55.
73. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, et al. A double blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. Hepatology 2004;39:1390–97.
74. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, Aqel B, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. Gastroenterology 2008;135:1953–1960.
75. Moreno C, Langlet P, Hittelet A, Lasser L, Degre D, Evrard S, et al. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: a randomized multicenter controlled trial. J Hepatol 2010;53: 1117–22.
76. Phillips M, Curtis H, Portmann B, Donaldson N, Bomford A, O'Grady J. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis – a randomised clinical trial. J Hepatol 2006;44:784–90.
77. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Goria O, Chatelain D, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. N Engl J Med 2011;365:1781–9.

Diagnosis and treatment of alcohol liver disease

V.S. Moiseev

The modern approaches to diagnosis and treatment of alcohol liver disease are presented basing on the latest EASL clinical practice guidelines for the management of alcoholic liver disease.

Keywords. *Alcohol liver disease, steatosis, steatohepatitis, cirrhosis, diagnosis, treatment.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2015, 24 (1), 5-12.

view1_Layout 1 06.03.15 19:24 Page 13

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Биоаналогичные лекарственные препараты – перспективы использования в ревматологии

П.И. Новиков, С.В. Моисеев

Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Обсуждаются проблемы регистрации и применения воспроизведенных биологических лекарственных препаратов (биоаналогов) в ревматологии. Учитывая уникальность строения и сложность процесса производства генно-инженерных биологических препаратов, требования к их предрегистрационным исследованиям должны отличаться от упрощенной процедуры регистрации низкомолекулярных препаратов. В России подходы к регистрации биоаналогов окончательно не определены.

Ключевые слова. *Биоаналоги, генно-инженерные биологические препараты, ревматология.*

Клин. фармакол. тер., 2015, 24 (1), 13-17.

Биологические лекарственные препараты используются в медицине с начала XX века, когда были созданы первые вакцины, а затем – бычий инсулин, стрептокиназа и др. В 1977 году с помощью методов генной инженерии был получен первый человеческий белок – соматостатин. Спустя 10 лет началось активное использование эритропоэтина для лечения анемии при хронической почечной недостаточности и рекомбинантного интерферона для противовирусной терапии хронического вирусного гепатита [1,2].

В настоящее время, согласно определению Европейского агентства по лекарствам (EMA), к биологическим лекарственным препаратам относят лекарственные средства, активной субстанцией которых является биологическое вещество, полученное или выделенное из биологического источника, в том числе при помощи одного или нескольких перечисленных биотехнологических методов: технология рекомбинантной ДНК; контролируемая экспрессия генов, кодирующих выработку биологически активных белков; методы гибридом и моноклональных антител [3]. Биологические лекарственные препараты за последние 15 лет получили широкое распространение в ревматологии (табл. 1) и позволили значительно улучшить прогноз больных ревматоидным артритом, АНЦА-ассоциированными системными васкулитами и другими воспалительными ревматическими заболеваниями [4]. К настоящему моменту у некоторых препаратов заканчиваются сроки патентной защиты, что поднимает вопрос о возможности появления биоаналогов. Следует отметить, что в отличие от низкомолекулярных лекарственных веществ, точно скопировать биологический препарат невозможно, что связано со сложностью его строения и процесса производства, поэтому в ЕС воспроизведенные биологические лекарственные средства называют не дженериками, а биоаналогами (*biosimilar drugs*, в США – *follow-on biological products*). Этот термин подчеркивает, что воспроизведенный препарат похож на оригинальный, но не является его точной копией. В настоящее время активно обсуждаются вопросы о том,

ТАБЛИЦА 1. Даты получения биологическими препаратами лицензии для использования в ЕС [4]

Торговое название	МНН	Дата
Ремикейд	Инфликсимаб	13/08/1999
Энбрел	Этанерсепт	03/02/2000
Хумира	Адалимумаб	08/09/2003
Мабтера (для ревматоидного артрита)	Ритуксимаб	06/07/2006
Оренсия	Абатасепт	21/05/2007
Актемра	Тоцилизумаб	16/01/2009
Симпони	Голимумаб	01/10/2009
Симзия	Цертолизумаб пегол	01/10/2009
Рилонасепт Регенерон	Рилонасепт	23/10/2009
Иларис	Канакинумаб	23/10/2009
Бенлиста	Белимумаб	13/07/2011

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

view1_Layout 1 06.03.15 19:24 Page 14

ТАБЛИЦА 2. Биоаналог и предполагаемые копии, которые одобрены для лечения ревматоидного артрита [3,5,8,9]

МНН (референсный препарат)	Торговое название	Производитель	Страны применения
Биоаналог			
Инфликсимаб	Ремсима (CT-P13)	Celltrion	ЕС, Южная Корея
Предполагаемые копии			
Ритуксимаб	Редитукс	Dr Reddy's Laboratories	Боливия, Чили, Перу, Индия
	Кикузумаб	Probiomed	Боливия, Чили, Перу, Мексика
Этанерсепт	Этанар	Shanghai CP Goujian Pharmaceutical Co	Колумбия
	Йисайпу	Shanghai CP Goujian Pharmaceutical Co	Китай

могут ли аналогичные биологические лекарственные препараты заменить оригинальные средства и как регулировать процессы их разработки, регистрации и применения. В настоящее время предложены следующие определения оригинального биологического препарата и его биоаналога [5]:

• инновационный (оригинальный) биологический лекарственный препарат – лекарственный препарат, содержащий впервые полученную фармацевтическую субстанцию или новую комбинацию фармацевтических субстанций, произведенных или выделенных из биологического источника; эффективность и безопасность оригинального препарата подтверждены результатами доклинических и клинических исследований.

• биоаналог – биологический лекарственный препарат, сходный по показателям безопасности, качества и эффективности с инновационным биологическим лекарственным препаратом в эквивалентной лекарственной форме.

Особое отношение к биоаналогам связано с тем, что даже незначительные изменения в производственном процессе, которые иногда происходят и с самим референсным продуктом, могут привести к изменению биологической активности/функции и/или иммуногенности, что потенциально способно изменить профиль безопасности и эффективности [1]. Клинически это может проявляться, например, снижением эффективности интерферона-α при хроническом вирусном гепатите, тяжелой тромбоцитопенией при образовании антител к мегакариоцитарному фактору роста, парциальной красноклеточной аплазией при появлении антител как к эндогенному, так и экзогенному эритропоэтину [6]. Не меньшую проблему представляет оценка структуры и функциональных свойств оригинальных и воспроизведенных низкомолекулярных гепаринов [7]. При этом уникальную третичную и четвертичную структуру более сложных молекул, используемых в ревматологии, – моноклональных антител и рецепторов – воспроизвести еще труднее. Посттрансляционные изменения (гликозилирование, метилирование, окисление, деаминирование) приводят к существенным изменениям структуры белка, которая определяет аффинность, селективность, функциональную активность и иммуногенность молекулы. В частности, дегликозилированные участки белка являются важными эпитопами для В-лимфоцитов, что определяет образование новых или функционально измененных иммуногенных доменов.

В 2014 г. в ЕС был зарегистрирован первый аналог генно-инженерного биологического препарата – инфликсимаба (Ремсима, Celltrion, Южная Корея), который соответствует требованиям EMA [5]. Несколько препаратов, обозначаемых как "биоаналоги", одобрены и используются для лечения ревматоидного артрита в разных странах, но не соответствуют критериям EMA и Американской администрации по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) (табл. 2). Такие препараты предложено называть "предполагаемыми копиями". При этом практикующий врач должен четко понимать различие между "предполагаемыми копиями" и "истинными" биоаналогами. В настоящее время продолжаются клинические исследования препаратов, которые претендуют на получение разрешения для использования в ЕС и США как биоаналоги (табл. 3).

ТАБЛИЦА 3. Препараты, которые в настоящее время изучаются для получения разрешения на лечение ревматических заболеваний [3,8,9]

МНН (референсный препарат)	Название	Производитель	Фаза исследований
Адалимумаб	BI695501*	Boehringer-Ingelheim	I
Этанерсепт	TNFcept (LBEC0101)*	LG Life Sciences	I
	PRX-106	Protalix Biotherapeutics	Доклинические
	HD203*	Hanwha Chemical	III
	TuNEX*	Mycenax Biotech	III
	Avent	Avesthagen	Доклинические
Инфликсимаб	TNFmab (LBAL)*	LG Life Sciences	Доклинические
Ритуксимаб	TL011*	Teva Pharmaceutical Industries Ltd	II
	GP2013*	Sandoz Biopharmaceuticals	II
	CT-P10*	Celltrion	I
	BCD-020	Biocad	III
	PF-05280586*	Pfizer	II
	BI695500*	Boehringer-Ingelheim	III
	MK8808*	Merck	I

Примечание: *препарат изучается на "сильно регулируемом" рынке (критерии EMA/FDA)

view1_Layout 1 06.03.15 19:24 Page 15

ТАБЛИЦА 4. Рекомендации ВОЗ по оценке подобных биотерапевтических продуктов [10]

Обязательные условия	Документация о процессе производства (в соответствии с требования GMP), которая включает всю доступную информацию о референсном биотерапевтическом продукте
	Доклинические физико-химические и биологические исследования с прямым сравнением с референсным продуктом
	По крайней мере одно доклиническое исследование токсичности с повторным введением животным, у которых была продемонстрирована активность референсного продукта
	Исследование клинической фармакокинетики с прямым сравнением однократного введения подобного и референсного продуктов
	Исследования клинической эффективности III фазы с прямым сравнением с референсным продуктом (желательно с оценкой эквивалентности)
	Исследования иммуногенности у людей
	План по последующему мониторингу безопасности и эффективности
Рекомендуемые условия	Исследование клинической фармакодинамики с прямым сравнением с референсным продуктом (если имеются адекватные биомаркеры)
Необязательные условия	Исследования I фазы с различными дозами
	Исследования II фазы для оценки клинической эффективности
Возможная экстраполяция	Экстраполяция данных о безопасности и эффективности возможна для других показаний, по которым зарегистрирован референсный продукт

Следует отметить, что подходы к регистрации биологических препаратов отличаются в разных странах. В общем виде они подробно представлены в недавно опубликованных обзорах [8,9]. Минимальные требования к регистрируемым биотерапевтическим продуктам включены в рекомендации ВОЗ (табл. 4) [10].

Ключевыми регуляторами в Европе (EMA) и США (FDA) разработаны документы, регламентирующие доступ к рынкам для биоаналогов [11,12] и расширяющие и детализирующие требования ВОЗ (табл. 5). Рекомендации EMA по одобрению биоаналогов, содержащих моноклональные антитела, были представлены в мае 2012 г., а в в феврале 2012 г. FDA выпустила состоящие из трех частей рекомендательные документы по регистрации биоаналогов в США, которые основываются на Biologics Price Competition and Innovation Act от 23 марта 2010 г. [11,12].

Доказательство “биоаналогичности” – это последовательный процесс, включающий в себя серию исследований, которые позволяют продемонстрировать эквивалентность биоаналога инновационному биологическому лекарственному препарату путем сравнения их структурных, физико-химических и биологических характеристик. До начала разработки биоаналога должен быть составлен целевой профиль качества продукта, основанный на результатах исследований качества инновационного биологического лекарственного препарата [10-12]. Целевой профиль качества должен быть ориентиром в ходе всех мероприятий по разработке биоаналога. Следует определить критические показатели качества, т.е. биологические и физико-химические свойства молекулы, которые потенциально могут оказывать влияние на безопасность и эффективность лекарственного препарата. В ходе разработки биоанало-

ТАБЛИЦА 5. Основные характеристики и требования к регистрационным исследованиям биоаналогов в ЕС и США

Характеристика	*Требования FDA и EMA*	
Первичная последовательность аминокислот	Изменение одной аминокислоты в последовательности исключает биоаналогичность	
Эффект	Должен соответствовать референсному продукту	
Способ назначения	Должен быть аналогичен референсному продукту, хотя устройства для введения могут отличаться	
Структуры высокого порядка, посттрансляционные модификации и другие возможные варианты	Должны быть максимально приближены к референсному продукту, при этом для всех изменений должно быть подтверждено, что они не влияют на клиническую эффективность, безопасность и иммуногенность	
Параметры клинических исследований	*FDA*	*EMA*
Фармакокинетические исследования	Сравнительные исследования у людей	Сравнительные исследования у людей с однократным введением дозы
Фармакодинамические исследования	Сравнительные исследования у людей, если установлены клинически значимые параметры	Совместное с фармакокинетическим исследованием, если установлены клинически значимые конечные точки. В противном случае – неклиническая оценка
Эффективность	По крайней мере одно адекватное по мощности исследование эквивалентности	Могут быть достаточными высокочувствительные фармакодинамические исследования различных доз. В противном случае - по крайней мере одно адекватное по мощности исследование эквивалентности
Безопасность	По крайней мере одно адекватное по мощности исследование эквивалентности	По крайней мере одно адекватное по мощности исследование эквивалентности
Иммуногенность	По крайней мере два сравнительных исследования (пред- и пострегистрационное)	Должна анализироваться во время исследования по оценке безопасности

view1_Layout 1 06.03.15 19:24 Page 16

ТАБЛИЦА 6. Отношение EMA и FDA к экстраполяции клинических данных

Проблема	EMA	FDA	Комментарий
Механизм действия препарата может различаться при различных показаниях	Возможность экстраполяции данных оценивается в каждом конкретном случае. При различных или не до конца ясных механизмах действия необходимы отдельные клинические исследования		Например, необходимы самостоятельные исследования в онкологии и ревматологии
Для конкретного механизма действия допустимы разные пути реализации	Необходимо предоставить максимально подробные данные о механизме действия со всеми функциональными характеристиками препарата, даже если они не имеют клинического значения. При не до конца ясных механизмах необходимы отдельные клинические исследования		
Риск недостаточной эффективности и различий безопасности по разным показаниям	Для обнаружения клинически значимых различий в эффективности и безопасности необходимо предоставить данные, полученные в адекватной популяции пациентов на основании наиболее чувствительных конечных точек		Исходная активность заболевания важна для оценки исходов лечения при ревматоидном артрите. Это имеет значение при непрямом сравнении с результатами исследований референсного продукта
На ответ могут влиять индивидуальные особенности пациента	Необходимо проводить исследований в однородных популяциях	Необходимо уделить особое внимание сопутствующим заболеваниям и препаратам, а также вариабельности пациентов	Достаточно сложно сформировать однородную популяцию для такого заболевания, как ревматоидный артрит

га должно быть доказано, что его показатели качества соответствуют показателям качества инновационного биологического лекарственного препарата, а процесс производства биоаналога обеспечивает стабильность критических показателей качества.

Цель клинического исследования биоаналога – доказать эквивалентность показателей фармакокинетики, фармакодинамики (при наличии соответствующих маркеров), безопасности, эффективности и иммуногенности биоаналога и инновационного биологического лекарственных препаратов. Неоспоримым правилом изучения любого биоаналога является сравнительная оценка безопасности и эффективности его применения у целевой популяции пациентов [9,11,12].

Серьезную проблему представляет экстраполяция клинических данных, которая подразумевает одобрение биоаналога для использования по терапевтическим показаниям, при которых сам биоаналог не изучался, но разрешено применение референсного препарата. И EMA, и FDA поддерживают возможность экстраполяции клинических данных, однако формулируют минимальные научные критерии, которые обосновывают возможность ее применения. В частности, эквивалентная эффективность первого зарегистрированного в ЕС биоаналога – инфликсимаба (Ремсима) и референсного инфликсимаба была установлена как при ревматоидном артрите, так и при анкилозирующем спондилите [5]. Необходимо учитывать, что к экстраполяции клинических данных следует относиться с большой осторожностью, если препарат применяют по принципиально различным показаниям, при различных патогенетических основах заболеваний и, возможно, различном механизме действия (табл. 6). Наиболее показателен пример ритуксимаба, используемого в онкологии и ревматологии, причем ревматологические показания (ревматоидный артрит и АНЦА-ассоциированные васкулиты), возможно, будут требовать самостоятельного изучения [3,11,12].

Особое внимание привлекает иммуногенность биоаналогов. Все биологические препараты являются чужеродными для организма белками и поэтому иммуногенны. На иммуногенность оказывают влияние разнообразные факторы, в частности, изменение гликозилирования, которое модифицирует доступность антигенных компонентов, растворимость и процесс деградации белка [13]. Таким образом, изменение процесса производства и хранения биоаналогов может привести к изменению иммуногенности по сравнению с референсным продуктом. В результате выработки антител к биологическим препаратам происходит снижение их концентрации в сыворотке крови, формируются нейтрализующие антитела, снижающие клиническую эффективность, и возможны нежелательные реакции, например, повышается риск развития васкулита, ассоциированного с применением ингибиторов фактора некроза опухоли-α [8]. На иммуногенность оказывают также влияние способ назначения и факторы, связанные с организмом пациента. Например, при аутоиммунных заболеваниях частота образование антител к биологическим препаратам повышена [3].

Бионалоги требуют пострегистрационного контроля за безопасностью, для чего регуляторным органам предоставляется план управления рисками с целью мониторирования и выявления известных проблем, связанных с безопасностью, и потенциальных неизвестных угроз для здоровья пациентов, ассоциированных с применением биоаналогов.

План управления рисками должен включать в себя следующее [14]:

• план фармаконадзора (для пострегистрационной оценки безопасности применения биоаналога по всем одобренным показаниям; предполагает подготовку периодически обновляемых отчетов о безопасности лекарственного средства);

• сообщения о серьезных нежелательных реакциях;

• информация о пострегистрационных исследованиях (учитывая необходимость дальнейшего изучения безопасности и иммуногенности биоаналога, в постре-

view1_Layout 1 06.03.15 19:24 Page 17

гистрационном периоде следует провести, минимум, одно несравнительное клиническое исследование; оно должно быть спланировано таким образом, чтобы подтвердить, что применение биоаналога не сопровождается повышенной иммуногенностью).

Важное практическое значение имеет проблема возможной "автоматической" замены референсного препарата биоаналогом (по аналогии с назначением дженерика для низкомолекулярных препаратов, которое не требует согласования с лечащим врачом). В рекомендациях ВОЗ уточняется, что решение по замене может приниматься только по согласованию с лечащим врачом, а не независимо фармацевтом/провизором или организатором здравоохранения [10]. Рекомендации EMA не затрагивают этой проблемы, а FDA предлагает два различных пути регистрации с более жесткими требованиями к "взаимозаменяемому" по отношению к референсному продукту биоаналогу (при этом конкретные критерии пока не определены) [11,12]. Следует учитывать, что автоматическая замена затрудняет (или делает невозможным) эффективный фармаконадзор, так как повторный переход с одного препарата на другой не позволяет определить конкретную причину нежелательных эффектов, что может привести к более частому прекращению терапии. Поэтому проблема номенклатуры биоаналогов с соответствующей маркировкой референсного препарата, биоаналога и взаимозаменяемого продукта требует дальнейшего уточнения. В настоящее время при назначении генно-инженерных биологических препаратов рекомендовано ориентироваться на национальные рекомендации и помнить, что одинаковое международное непатентованное название не является достаточным основанием для их автоматической замены [3].

В России подходы к регистрации биоаналогов окончательно не определены. Существуют опасение, что при применении упрощенного подхода, когда биоаналоги будут регистрироваться на основании процедуры, которая применяется при регистрации обычных дженериков, а клинические исследования эффективности, безопасности и иммуногенности в дорегистрационном периоде не потребуются, будет крайне высоким риск появления недостаточно качественных и проверенных препаратов. Более того, в Законе "Об обращении лекарственных средств" отсутствуют сами понятия "оригинальное биологическое лекарственное средство" и "воспроизведенное биологическое лекарственное средство" [15]. С другой стороны, в настоящее время усилия по уточнению порядка регистрации и обращения биоаналогов предпринимаются всеми заинтересованными сторонами – регуляторными органами, медицинским сообществом, фармацевтическими компаниями [14]. Несомненно, эти усилия необходимо приветствовать и ускорять для того, чтобы практика применения биоаналогов в России обеспечивала их безопасность и эффективность и повышала доступность современных препаратов для широких слоев пациентов.

1. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Биоаналоги в современном здравоохранении: что нужно знать клиницисту? Клин фармакол тер 2011;1:18-20.
2. Хасабов Н.Н., Земскова Н.А. Биологические лекарственные средства и их биоаналоги: определение, вопросы качества, идентичности и безопасности. Вестник Росздравнадзора 2008;6:12-8.
3. Dörner T, Strand V, Castañeda-Hernández G, Ferraccioli G, Isaacs J, Kvien T, et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2013;72(3): 322-8.
4. Schneider CK. Biosimilars in rheumatology: the wind of change. Ann Rheum Dis 2013;72(3):315-8.
5. Scheinberg MA, Azevedo VF. Biosimilars in rheumatology: perspective and concerns. Rheumatology 2014;53(3):389-90.
6. Schellekens H. The first biosimilar epoetin: but how similar is it? Clin J Am Soc Nephrol 2008;3(1):174-8.
7. Моисеев С.В. Биоаналоги низкомолекулярных гепаринов: сходство в обмен на эффективность? Клин фармакол тер 2012;3:5-11.
8. Scheinberg MA, Kay J. The advent of biosimilar therapies in rheumatology - "O brave new world". Nat Rev Rheumatol 2012;8(7):430-6.
9. Castañeda-Hernández G, Szekanecz Z, Mysler E, Azevedo VF, Guzman R, Gutierrez M, et al. Biopharmaceuticals for rheumatic diseases in Latin America, Europe, Russia, and India: innovators, biosimilars, and intended copies. Joint Bone Spine 2014;81(6):471-7.
10. World Health Organization Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs). World Health Organization [online], http://www.who.int/biologicals/areas/biological_therapeutics/BIOTHERAPEUTICS_FOR_WEB_22APRIL2010.pdf (2009).
11. European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies—non-clinical and clinical issues EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. 2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf.
12. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM273001.pdf.
13. Lapadula G, Ferraccioli GF. Biosimilars in rheumatology: pharmacological and pharmacoeconomic issues. Clin Exp Rheumatol 2012;30(4 Suppl 73):S102-6.
14. Правила проведения исследований биоаналоговых лекарственных средств (биоаналогов). Группа экспертов ведущих российских фармацевтических компаний. Финальная версия. 10 сентября 2014 г.
15. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 22.10.2014) "Об обращении лекарственных средств" (12 апреля 2010 г.).

The perspectives on biosimilars use in rheumatology

P.I. Novikov, S.V. Moiseev

The authors discuss the process of approval by regulatory authorities and the issues of practical use of biosimilar medications in rheumatology. The biologic agents have unique structure and very complex manufacturing process. Therefore, marketing authorization cannot be granted according to simplified approach that is used for the approval of low molecular medications. In Russia the process of approval of biologic agents is not completely defined.

Key words. *Biosimilars, biologic agents, rheumatology.*
Clin. Pharmacol. Ther., 2015, 24 (1), 13-17.

guide-nat1_Layout 1 06.03.15 19:26 Page 18

НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии

А.Д. Кулагин[1], И.А. Лисуков[2], В.В. Птушкин[3], Е.Р. Шилова[4], Н.В. Цветаева[5], Е.А. Михайлова[5]

[1]ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова" Минздрава России
[2]ГБОУ ВПО "Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова" Минздрава России, Санкт-Петербург
[3]ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева" Минздрава России, Москва
[4]ФГБУ "Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии" ФМБА России, Санкт-Петербург
[5]ФГБУ "Гематологический научный центр" Минздрава России, Москва

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – это редкое приобретенное клональное заболевание крови, развивающееся в результате соматической мутации гена фосфатидилинозитол гликана класса А (PIG-A) в стволовых кроветворных клетках. ПНГ характеризуется хроническим внутрисосудистым гемолизом, костномозговой недостаточностью, тромбозами, нарушением функции почек и другими тяжелыми клиническими синдромами. Настоящие клинические рекомендации включают определение, классификацию, методы и критерии диагностики ПНГ, показания для скрининга, оптимальную тактику лечения с применением таргетного препарата экулизумаба, трансплантации костного мозга и симптоматической терапии.

Ключевые слова. *Пароксизмальная ночная гемоглобинурия, апластическая анемия, комплемент, гемолиз, проточная цитометрия, тромбоз, трансплантация костного мозга, экулизумаб.*

Клин. фармакол. тер., 2015, 24 (1), 18-26.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – это редкое приобретенное клональное заболевание крови, характеризующееся хроническим внутрисосудистым гемолизом, костномозговой недостаточностью, повышенным риском развития тромботических осложнений, почечной недостаточности и легочной гипертензии. В основе этиологии ПНГ лежит соматическая мутация в Х-сцепленном гене фосфатидилинозитол гликана класса А (PIG-A), приводящая к дефициту гликозилфосфатидилинозитоловой "якорной" структуры, которая осуществляет фиксацию широкого спектра белков на мембранах клеток крови. Отсутствие этих связанных с мембраной белков, в частности CD55 и CD59, нарушает регуляцию системы комплемента и приводит к выраженному хроническому внутрисосудистому комплемент-опосредованному гемолизу.

Ранняя диагностика ПНГ играет важнейшую роль в своевременном назначении эффективного лечения. Однако гетерогенность клинических симптомов и редкость данного заболевания, как правило, приводят к удлинению сроков диагностики, тяжелой инвалидизации пациентов и повышению риска угрожающих жизни осложнений и смертности.

Данные рекомендации сформулированы Российским экспертным советом. Информация предназначена для широкого круга специалистов, включая гематологов, терапевтов, нефрологов, специалистов по диализу, гастроэнтерологов, кардиологов и хирургов. По мере накопления опыта диагностики и лечения ПНГ содержание данных рекомендаций будет уточняться и дополняться.

Настоящие клинические рекомендации были представлены и одобрены на заседании Национального гематологического общества 14 февраля 2014 г.

guide-nat1_Layout 1 06.03.15 19:26 Page 19

1. Определение, классификация и диагностические критерии

1.1. Определение

ПНГ – это редкое, приобретенное, жизнеугрожающее, прогрессирующее системное заболевание, характеризующееся хроническим внутрисосудистым гемолизом. ПНГ ассоциируется со значительным повышением риска смерти, развитием артериальных и венозных тромбозов, поражением внутренних органов и резким снижением качества жизни пациентов. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что несмотря на современную сопроводительную терапию 35% пациентов с классической формой ПНГ погибают в течение первых 5 лет после установления диагноза, а через 10 лет летальность достигает 50% [1,2]. От 40 до 67% летальных исходов при ПНГ обусловлены тромботическими осложнениями [2–6]. К другим тяжелым осложнениям данного заболевания относятся почечная недостаточность, легочная гипертензия, боли в грудной клетке и животе, выраженная общая слабость, дисфагия, эректильная дисфункция [6,7].

Главным механизмом развития ПНГ, обусловливающим органные поражения и летальность, является нарушение регуляции системы комплемента, которая представляет собой часть врожденного иммунитета. Выделяют два ключевых этапа активации комплемента: проксимальный и дистальный (терминальный) [8]. Проксимальный этап включает в себя три основных пути активации комплемента: классический, альтернативный и лектиновый. Все пути активации ведут к важнейшему этапу – формированию C3-конвертазы, расщепляющей C3 на C3a и C3b. Компонент C3b принимает участие в образовании C5-конвертазы, которая, в свою очередь, расщепляет C5-компонент комплемента на C5a и C5b. Белок C5a обладает провоспалительной и протромботической активностью, а C5b способствует формированию мембраноатакующего комплекса (МАК). Именно МАК вызывает гемолиз эритроцитов, образование прокоагулянтных мембранных микрочастиц и активацию тромбоцитов [9–11].

В норме активация C5-конвертазы блокируется гликозилфосфатидилинозитол (GPI)-связанным ингибитором CD55. На мембране клеток при ПНГ CD55 полностью отсутствует, либо имеет место его дефицит, что приводит к повышенному расщеплению C5. Избыточное образование C5a вызывает активацию лейкоцитов и тромбоцитов, стимулирует воспаление и развитие тромбозов. Формирование МАК на поверхности клеток в норме блокируется другим GPI-связанным ингибитором комплемента – CD59 [8,12]. При его отсутствии МАК вызывает лизис эритроцитов. Тромбоциты, лишенные CD55 и CD59, подвергаются комплементзависимой агрегации и активации [12,13].

Метод проточной цитометрии позволяет выявить клетки с дефицитом GPI-связанных белков (GPI-AP) и является “золотым стандартом” диагностики ПНГ [14–18]. Различают 3 типа эритроцитов: эритроциты I типа с нормальной экспрессией GPI-AP на поверхности клеток, II типа с частичной GPI-AP экспрессией и III типа с полным отсутствием GPI-AP. Наиболее информативно определение дефицита GPI-AP на лейкоцитах, особенно гранулоцитах, что позволяет поставить точный диагноз [15]. Кроме того, у пациентов с небольшой популяцией GPI-AP дефицитных клеток данное исследование имеет смысл проводить и на моноцитах [15].

1.2. Классификация

Различают три основных формы пароксизмальной ночной гемоглобинурии [12,19]:

1. *Классическая форма* характеризуется клинико-лабораторными проявлениями внутрисосудистого гемолиза без признаков других заболеваний, связанных с недостаточностью костного мозга (апластическая анемия [АА], миелодиспластический синдром [МДС], идиопатический миелофиброз).

2. ПНГ, диагностируемая у пациентов с АА (*АА/ПНГ*), МДС (*МДС/ПНГ*) и крайне редко с миелофиброзом (*идиопатический миелофиброз/ПНГ*), когда при этих заболеваниях имеются клинические и/или лабораторные признаки внутрисосудистого гемолиза, а в периферической крови определяется клон клеток с ПНГ-фенотипом.

3. *Субклиническая форма заболевания* (АА/сПНГ, МДС/сПНГ, идиопатический миелофиброз/сПНГ), диагностируемая у пациентов без клинических и лабораторных признаков гемолиза, но при наличии минорного клона клеток с ПНГ-фенотипом (как правило, <1%). Следует отметить, что субклиническое течение ПНГ может отмечаться и при большем размере клона.

Выделение субклинической формы ПНГ не имеет самостоятельного клинического значения, но необходимо для обеспечения мониторинга таких пациентов в связи с вероятностью нарастания размера клона и прогрессирования гемолиза, который может доминировать среди клинических проявлений и требовать соответствующей терапии.

Субклиническая форма ПНГ при АА и/или МДС не имеет самостоятельного клинического значения, поэтому Экспертный совет при обсуждении проекта рекомендаций не пришел к единому мнению о целесообразности использования термина “субклиническая пароксизмальная ночная гемоглобинурия” при формулировке диагноза и, соответственно, критерия 0,01% лейкоцитов с дефицитом GPI-связанных белков для подтверждения диагноза ПНГ. Тем не менее, все авторы считают необходимым мониторирование размера клона ПНГ, клинических и лабораторных признаков внутрисосудистого гемолиза у всех больных с наличием ⩾0,01% лейкоцитов с дефицитом GPI-связанных белков.

Классическая форма пароксизмальной ночной гемоглобинурии. У пациентов с классической ПНГ, как правило, наблюдается выраженный внутрисосудистый гемолиз с повышением уровня лактатдегидрогеназы

guide-nat1_Layout 1 06.03.15 19:26 Page 20

ТАБЛИЦА 1. Основные методы и цитометрические критерии, необходимые для диагностики и классификации ПНГ [12,15]

Форма ПНГ	Методы диагностики
Классическая ПНГ	· Проточная цитометрия для выявления клеток крови с дефицитом GPI-AP при помощи скрининговой панели с маркерами CD55 и CD59 (ретикулоциты и эритроциты), CD24 / FLAER (гранулоциты), CD14 / FLAER (моноциты): первичная диагностика и последующий мониторинг · Отсутствие дефинитивных признаков синдромов костномозговой недостаточности на момент диагностики или в анамнезе · Клинико-лабораторные признаки гемолиза, такие как ретикулоцитоз, повышение уровня ЛДГ, билирубина (прямого и непрямого) и снижение гаптоглобина
ПНГ на фоне заболеваний с костномозговой недостаточностью (АА/ПНГ, МДС/ПНГ, идиопатический миелофиброз/ПНГ	· Проточная цитометрия для выявления клеток крови с дефицитом GPI-AP при помощи скрининговой панели с маркерами CD55 и CD59 (ретикулоциты и эритроциты), CD24 / FLAER (гранулоциты), CD14/FLAER (моноциты): первичная диагностика и последующий мониторинг · Наличие дефинитивных признаков синдромов костномозговой недостаточности на момент диагностики или в анамнезе · Клинико-лабораторные признаки гемолиза, такие как ретикулоцитоз, повышение уровня ЛДГ, билирубина (прямого и непрямого) и снижение гаптоглобина
Субклиническая ПНГ (АА/сПНГ, МДС/сПНГ, идиопатический миелофиброз/сПНГ)	· Количество клеток с дефицитом GPI клинически незначимо и может быть определено только при помощи высокочувствительной цитометрии (обычно менее 1%) · Наличие дефинитивных признаков синдромов костномозговой недостаточности на момент диагностики или в анамнезе · Отсутствие клинико-лабораторных признаков гемолиза

(ЛДГ) в сыворотке крови, ретикулоцитозом и снижением уровня гаптоглобина [12]. При этом варианте ПНГ отсутствуют дефинитивные морфологические признаки другой патологии костного мозга (АА, МДС, миелофиброз) и не характерны аномалии кариотипа [12].

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия на фоне синдромов костномозговой недостаточности. У пациентов с АА/ПНГ и МДС/ПНГ имеются клинико-лабораторные признаки внутрисосудистого гемолиза. На разных этапах развития заболевания могут превалировать симптомы недостаточности костного мозга или внутрисосудистого гемолиза, а в ряде случаев имеется их сочетание [12,19]. Несмотря на то, что у пациентов с малым размером ПНГ-клона заболевание обычно протекает с минимальными симптомами и отмечаются только лабораторные признаки внутрисосудистого гемолиза, необходимо проведение мониторинга (2 раза в год). Это связано с тем, что со временем возможна экспансия клона с развитием тяжелого гемолиза и высоким риском тромботических осложнений [20,21].

Субклиническая форма пароксизмальной ночной гемоглобинурии. У пациентов с субклинической ПНГ отсутствуют какие–либо клинические или лабораторные признаки гемолиза. Малые популяции клеток с дефицитом GPI-AP можно обнаружить только при использовании метода высокочувствительной проточной цитометрии. Субклиническая форма ПНГ может диагностироваться на фоне заболеваний, характеризующихся нарушением функции костного мозга, в основном АА и МДС. Очень важно проводить тщательный мониторинг этих пациентов с целью выявления признаков гемолиза и экспансии клона, поскольку у 15–17% пациентов с АА/субклинической ПНГ со временем развивается гемолитическая форма АА/ПНГ [21,22].

1.3. Основные диагностические критерии

Метод проточной цитометрии позволяет выявить пациентов с дефицитом GPI-AP в клетках периферической крови, что является главным отличительным признаком ПНГ (см. раздел 4 “Диагностика пароксизмальной ночной гемоглобинурии”). Для более точной диагностики исследование должно проводиться как на эритроцитах, так и на лейкоцитах (гранулоциты и моноциты). Определение количества GPI-негативных эритроцитов может быть затруднено предшествующими трансфузиями эритроцитарной массы или массивным гемолизом.

Исследование лейкоцитов, особенно гранулоцитов и моноцитов, позволяет с наибольшей точностью определить размер ПНГ-клона [12]. Для определения клинической формы ПНГ у конкретного пациента необходимо проводить клинико-лабораторную оценку параметров гемолиза и выполнить гистологический, цитологический и цитогенетический анализ костного мозга. Основные диагностические критерии, необходимые для верификации диагноза, приведены в табл. 1.

Для эффективного лечения пациентов с ПНГ важную роль играет ранняя и точная диагностика [5,12]. Разнообразие клинических проявлений, а также редкость данного заболевания затрудняют диагностику ПНГ. В результате диагноз может быть установлен только через несколько лет после дебюта заболевания, а в отдельных случаях задержка может составлять до 10 и более лет [1,12].

2. Дополнительные методы диагностики для оптимизации лечения

Для выбора оптимального метода лечения ПНГ необходимо оценить целый ряд факторов, влияющих на прогноз и клинические проявления заболевания. Рекомендуемый перечень исследований для пациентов с ПНГ представлен в табл. 2.

3. Показания для скрининга на пароксизмальную ночную гемоглобинурию

ПНГ является редким заболеванием, часто сопровождающимся такими симптомами, как тромбозы, анемия

guide-nat1_Layout 1 06.03.15 19:26 Page 21

ТАБЛИЦА 2. Дополнительные анализы, необходимые для оптимизации лечения пациентов [12]

- Медицинский анамнез с акцентом на симптомах гемоглобинурии, тромбоэмболии, дисфагии, одинофагии, болях в животе и нарушении эрекции
- Проточная цитометрия: процент ПНГ эритроцитов I, II и III типов
- Определение скорости клубочковой фильтрации
- Уровень креатинина и мочевины в сыворотке крови
- Функциональные печеночные пробы
- Обмен железа (уровень сывороточного железа, общая железосвязывающая способность сыворотки, уровень ферритина)
- Концентрация фолиевой кислоты, витамина B_{12}
- Уровень гемосидерина в моче
- HLA-типирование

и другие цитопении. Однако проводить скрининг на ПНГ всем пациентам с тромботическими осложнениями, анемией или цитопенией нецелесообразно, поскольку эти проявления часто встречаются и при других заболеваниях. Тем не менее, всем пациентам с тромбозами в сочетании с цитопениями или внутрисосудистым гемолизом, неясными цитопениями, гемолитической анемией с отрицательной пробой Кумбса необходимо проводить скрининг на ПНГ [15,21]. Наличие других клинических симптомов (табл. 3), как подчеркивается в рекомендациях Международного общества клинической цитометрии (ICCS) [15], значительно увеличивает вероятность выявления ПНГ-клона. Пациентам, имеющим любые из этих проявлений, показано проведение скрининга на ПНГ [12,20,21].

Гемоглобинурия отмечается у 25–27% пациентов с ПНГ в дебюте заболевания, поэтому все пациенты с данным симптомом должны быть обследованы на ПНГ. В течение жизни гемоглобинурия той или иной степени выраженности развивается, как правило, у всех пациентов с классической формой ПНГ, но при АА/ПНГ или МДС/ПНГ признаки гемоглобинурии могут отсутствовать из-за относительно небольшого размера ПНГ-клона. В связи с тем, что для ПНГ характерен внутрисосудистый гемолиз, в анализах крови практически всегда отмечается повышенный уровень ЛДГ. Таким образом, обследование на ПНГ должно быть инициировано у каждого пациента, имеющего признаки внутрисосудистого гемолиза с повышенным уровнем ЛДГ. Однако необходимо иметь в виду, что у некоторых больных уровень ЛДГ может быть повышен незначительно или даже находиться в пределах нормативных значений, несмотря на большой размер ПНГ-клона, что часто наблюдается при преобладании клеток II типа.

Даже при отсутствии признаков гемолиза всем пациентам с АА рекомендуется проводить скрининг на ПНГ [12]. Все пациенты с АА и МДС низкого риска должны быть обследованы на ПНГ при помощи высокочувствительной проточной цитометрии [15].

Одним из самых распространенных осложнений ПНГ являются тромбозы [1,2], хотя в зависимости от формы ПНГ заболевание диагностируется в связи с тем или иным тромботическим событием только у 7% пациентов [19]. Поэтому не рекомендуется проводить рутинный скрининг всем пациентам с тромбозами, за исключением случаев с необычной локализацией тромбоза (синдром Бадда–Киари, церебральный тромбоз, тромбозы вен кожи), а также при его сочетании с внутрисосудистым гемолизом, сопутствующей цитопенией или двумя этими признаками одновременно [12,15]. Пациенты с тромбозами других локализаций, которые невозможно объяснить обычными и наиболее частыми причинами, также должны проходить скрининг на ПНГ.

От 10 до 20% пациентов с ПНГ на момент диагностики заболевания предъявляют жалобы на боли в животе и другую симптоматику со стороны желудочно-кишечного тракта (дисфагия). Эти симптомы особенно распространены у пациентов с классической формой ПНГ, при которой их частота достигает 33% [19]. В скрининге всех пациентов с подобными жалобами необходимости нет, однако тестирование должно обязательно проводиться при наличии абдоминальных болей, дисфагии в сочетании с клинико-лабораторными признаками внутрисосудистого гемолиза.

Данные по проведению скрининга в различных группах пациентов суммированы в табл. 4.

4. Диагностика пароксизмальной ночной гемоглобинурии

4.1. Проточная цитометрия

При подозрении на ПНГ метод проточной цитометрии позволяет установить точный диагноз [15,16]. Проточная цитометрия является наиболее чувствительным и информативным методом. Для диагностики и мониторинга ПНГ следует использовать рекомендации ICCS 2010 г. Методические аспекты диагностики изложены в специализированной литературе [15].

ТАБЛИЦА 3. Клинические проявления, требующие проведения скрининга на ПНГ [15]

- Внутрисосудистый гемолиз по данным гемоглобинурии или повышения уровня гемоглобина в плазме
- Необъяснимый гемолиз в комбинации с одним из следующих признаков:
  - дефицит железа
  - боли в животе
  - тромбоз
  - гранулоцитопения и/или тромбоцитопения
- Другая приобретенная Кумбс-негативная гемолитическая анемия (без шизоцитов в анализе крови, не связанная с инфекциями)
- Тромбоз с необычными проявлениями:
  - необычная локализация: печеночные вены (синдром Бадда–Киари), другие внутрибрюшные вены (портальная, селезеночная, чревная), церебральные синусы, кожные вены
  - признаки сопутствующей гемолитической анемии (см. выше)
  - необъяснимая цитопения
- Признаки недостаточности костного мозга:
  - предполагаемая или доказанная АА
  - МДС: рефрактерная цитопения с 1-, 2- или 3-линейной дисплазией, гипопластический вариант МДС
  - другие цитопении неясной этиологии после подробного обследования

guide-nat1_Layout 1 06.03.15 19:26 Page 22

ТАБЛИЦА 4. Частота проведения скрининговых мероприятий

Состояние/симптомы	Тестирование и мониторинг
АА	Во время диагностики и 2 раза в год при выявлении ПНГ-клона
Гипопластический МДС	Во время диагностики и 2 раза в год при выявлении ПНГ-клона
Рефрактерная цитопения с 1-, 2- или 3–линейной дисплазией	Во время диагностики и 2 раза в год при выявлении ПНГ-клона
Тромбоз	При необычной локализации и/или наличии или ухудшении внутрисосудистого гемолиза или сопутствующей цитопении
Боли в животе или жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта	При наличии или усилении клинико-лабораторных признаков внутрисосудистого гемолиза
Внутрисосудистый гемолиз и повышение уровня ЛДГ	Если при обследовании не удалось выявить причину данных изменений или при ухудшении данных проявлений
Размер ПНГ-клона >1%	Два раза в год или незамедлительно при ухудшении клинического состояния

При выявлении клона ⩾0,01% лейкоцитов с полным или частичным дефицитом GPI-связанных белков, т.е. количество клеток с ПНГ-фенотипом, или размер ПНГ-клона, составляет ⩾0,01%, пациенты подлежат последующему наблюдению и мониторингу размера клона [15]. Мониторирование размера клона при исходном значении <1% достаточно проводить с частотой 1 раз в год, при наличии клона ⩾1% – с частотой 2 раза в год.

При первичной диагностике и для исключения врожденного изолированного дефицита одного из GPI-связанных белков необходимо провести исследование двух или более GPI-связанных белков [12]. Пациентам со стабильным течением заболевания и размером клона <1% исследование периферической крови на экспрессию GPI-AP достаточно проводить 1 раз в год. Однако, поскольку размер клона может со временем увеличиваться, пациентам с клоном ⩾1% мониторинг следует проводить не реже 1 раза в 6 мес [21]. Более того, при клиническом ухудшении, развитии тромбоэмболических осложнений или усилении гемолиза исследование необходимо повторить немедленно. Принимая во внимание то обстоятельство, что клон со временем может уменьшаться или даже исчезать, анализ следует проводить и при клиническом улучшении [14]. Данная рекомендация базируется на том, что тромботическая активность зависит от размера ПНГ-клона, поэтому уменьшение количества гранулоцитов с дефицитом GPI-связанных белков может потребовать изменений в профилактической антикоагулянтной терапии (см. раздел 5 “Лечение пароксизмальной ночной гемоглобинурии”) [23–25].

Диагностику ПНГ могут затруднять предшествующие трансфузии эритроцитарной массы, поскольку при трансфузиях увеличивается количество эритроцитов с нормальной экспрессией CD55 и CD59, что, в свою очередь, отражается на результатах проточной цитометрии. В связи с этим для определения точного количества эритроцитов с дефицитом GPI-AP проточную цитометрию рекомендуется проводить в свободный от трансфузий период либо через 2 нед после трансфузии, либо непосредственно перед ней [12]. Анализ дефицита белков GPI-AP рекомендуется проводить как на эритроцитах, так и на лейкоцитах, поскольку ПНГ-эритроциты лизируются под действием комплемента, изменяя общий размер клона. В отличие от эритроцитов продолжительность жизни ПНГ-лейкоцитов не отличается от продолжительности жизни лейкоцитов здоровых людей [26]. Поэтому точный размер клона ПНГ определяют по значению тестирования гранулоцитов или моноцитов.

Проточная цитометрия позволяет не только идентифицировать популяцию клеток с дефицитом GPI-связанных белков, но и определить процент патологических клеток и отдельные популяции с различной степенью дефицита GPI-связанных белков, особенно на эритроцитах.

Метод высокочувствительной проточной цитометрии позволяет выявить клоны размером 0,01% [15]. Всем пациентам с АА или рефрактерной цитопенией с 1-, 2- или 3–линейной дисплазией рекомендуется проводить высокочувствительную проточную цитометрию при диагностике заболевания и затем 1–2 раза в год, даже при отсутствии явных клинико-лабораторных признаков гемолиза [12]. Эта рекомендация обусловлена тем, что размер клона со временем меняется, и наличие даже небольшой популяции клеток с дефицитом GPI-AP у этих пациентов имеет прогностическое значение и влияет на выбор терапии [12,27,28]. Так, наличие ПНГ-клеток при АА или МДС без повышения числа бластных клеток, как было показано в ряде исследований, является благоприятным прогностическим признаком при проведении иммуносупрессивной терапии [28–30].

Одним из лучших реактивов для определения ПНГ-клона среди лейкоцитов является FLAER (флуоресцентно меченный аэролизин), связывающийся непосредственно с GPI-якорем [12,15,18,31,32]. По сравнению с антителами к другим GPI-связанным антигенам, образование связи между FLAER и GPI-якорем меньше зависит от стадии созревания клетки [15]. Кроме того, для выявления ПНГ-клонов FLAER можно использовать в многоцветных комбинациях с моноклональными антителами к GPI-связанным и не-GPI-связанным антигенам [33]. Однако данный метод нельзя применять для анализа эритроцитов, поскольку в условиях, требуемых для проведения метода, реагент плохо связывается с эритроцитами человека по еще недостаточно изученной причине.

guide-nat1_Layout 1 06.03.15 19:26 Page 23

4.2. Другие методы диагностики

Такие методы, как сахарозный тест и тест Хема (лизис эритроцитов при снижении pH сыворотки), имеют лишь исторический интерес и в настоящее время для диагностики ПНГ не используются, поскольку они недостаточно чувствительны по сравнению с проточной цитометрией [12].

5. Лечение пароксизмальной ночной гемоглобинурии

Общий алгоритм лечения больных ПНГ в зависимости от формы заболевания и степени выраженности гемолиза представлен на рисунке.

5.1. Экулизумаб

Пациентам с комплемент-опосредованным гемолизом может быть показана терапия экулизумабом (Солирис®, Alexion Pharmaceuticals, Cheshire, CT). Экулизумаб – гуманизированное моноклональное антитело, связывающееся с C5-компонентом комплемента. Это препятствует расщеплению C5 на C5a и C5b, за счет чего угнетается образование провоспалительных цитокинов (через C5a) и МАК (через C5b) [34]. В клинических исследованиях и при последующем использовании препарата было показано, что применение экулизумаба у пациентов с ПНГ приводит к значительному уменьшению гемолиза, частоты тромбозов, трансфузионной зависимости и выраженности таких симптомов, как одышка, слабость и легочная гипертензия. Кроме того, экулизумаб способствует улучшению функции почек и повышению качества жизни пациентов, а при долгосрочном применении увеличивает продолжительность жизни до сравнимой по возрасту в общей популяции [35–39]. Хотя использование данного препарата не приводит к излечению от заболевания, экулизумаб обладает очень хорошим профилем безопасности при длительном применении и позволяет значительно снизить частоту осложнений и смертность пациентов с ПНГ.

При определении показаний к назначению экулизумаба необходимо учитывать клинические и лабораторные признаки. Экулизумаб может быть рекомендован для включения в программу лечения следующих категорий пациентов с ПНГ:

- наличие тромботических осложнений;
- хронический гемолиз, сопровождающийся нарушением функции органов и систем;
- трансфузионная зависимость вследствие хронического гемолиза;
- беременность у пациенток с ПНГ.

При наличии тромботического осложнения в анамнезе экулизумаб показан для предотвращения развития последующих тромбозов.

Риск осложнений ПНГ, в том числе угрожающих жизни, значительно возрастает при повышении уровня ЛДГ >1,5 верхней границы нормы. Поэтому в случае

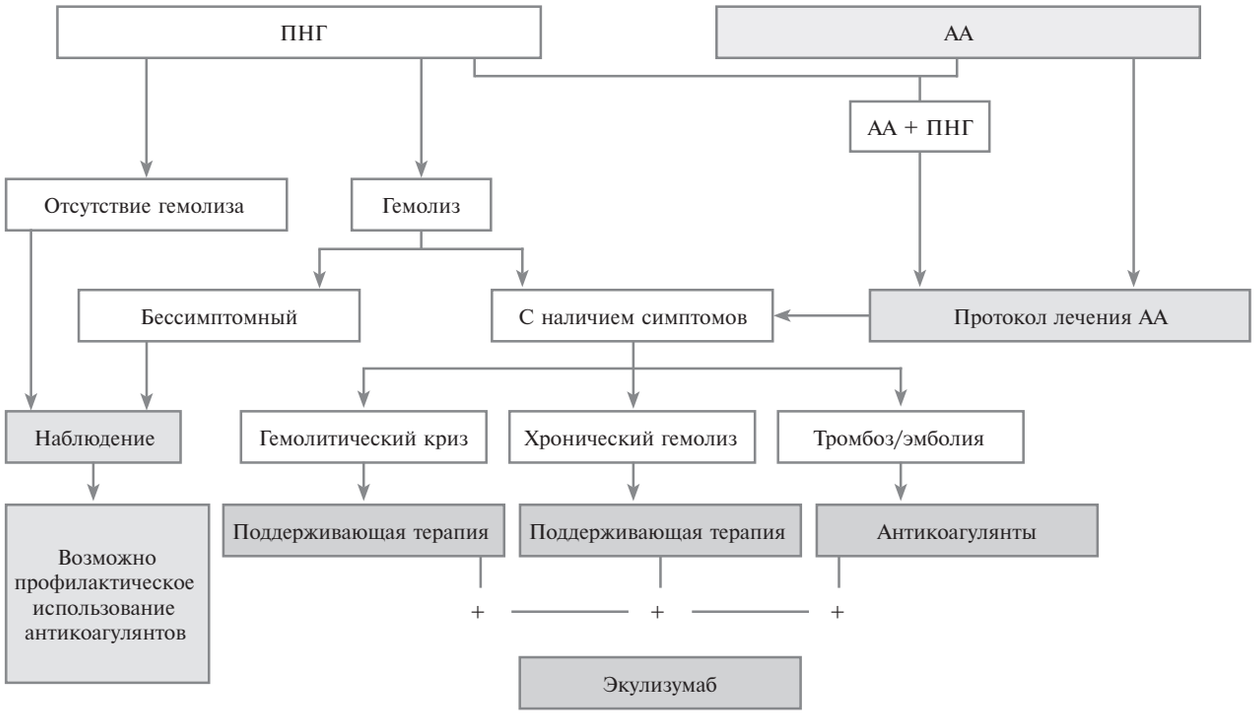

Рис. Алгоритм терапии пациентов с пароксизмальной ночной гемоглобинурией

guide-nat1_Layout 1 06.03.15 19:26 Page 24

сочетания хронического гемолиза с уровнем ЛДГ >1,5 верхней границы нормы и таких проявлений, как тромботические осложнения, анемия, острая или хроническая почечная недостаточность, легочная гипертензия, признаки дистонии гладкой мускулатуры (например, абдоминальные боли, дисфагия, эректильная дисфункция и т.д.), следует рекомендовать применение экулизумаба.

Экулизумаб также показан при наличии трансфузионной зависимости вследствие хронического гемолиза. Применение экулизумаба блокирует гемолиз и способствует значительному снижению числа гемотрансфузий.

В случае беременности у пациентки с ПНГ риск осложнений, в особенности тромботических, усиливается многократно. Поэтому в данном случае, даже если до беременности экулизумаб не был показан, нужно начать лечение препаратом и продолжать его как минимум до 3 мес после родоразрешения. Затем состояние пациентки и риск осложнений следует оценить повторно для решения вопроса о возможном прекращении лечения экулизумабом. См. также раздел “Беременность при пароксизмальной ночной гемоглобинурии”.

При решении вопроса о назначении экулизумаба рекомендуется проведение врачебного консилиума.

Дозовый режим применения экулизумаба подробно описан в инструкции по медицинскому применению. Рекомендованный режим лечения был одобрен к применению на основании результатов долгосрочной исследовательской программы препарата. В исследованиях была доказана важность соблюдения рекомендуемой дозы и интервалов введения экулизумаба при длительной терапии, так как длительное лечение дает наилучшие результаты за счет постоянного подавления неконтролируемой активности терминального пути комплемента [39].

“Прорывной” гемолиз. Стандартная схема терапии экулизумабом достаточна для полной и стабильной блокады комплемент-опосредованного гемолиза. У некоторых пациентов из-за особенностей метаболизма препарата или при инфекциях может развиться “прорывной” гемолиз. В этой ситуации признаки гемолиза возникают за 2–3 дня перед очередным введением экулизумаба. У больных могут развиваться гемоглобинурия, возвращаться исходные симптомы (одышка, слабость, спазм гладкой мускулатуры и др.), потребность в трансфузиях, повышаться уровень ЛДГ, ретикулоцитов и снижаться уровень гаптоглобина. Лечение “прорывного” гемолиза предполагает сокращение интервала между введениями экулизумаба до 12 дней или увеличение дозы до 1200 мг на 1–2 введения.

Наблюдение за пациентами, получающими экулизумаб. Во время лечения экулизумабом необходимо контролировать появление симптомов инфекции и при бактериальных инфекциях своевременно назначать антибиотики. При диагностировании менингококковой инфекции очередное введение препарата отменяется. Механизм действия экулизумаба предполагает повышение риска развития менингококковой инфекции (*Neisseria meningitidis*) на фоне его применения. Всем больным необходимо проводить вакцинацию против менингококка за 2 нед до начала применения препарата, а также ревакцинацию согласно существующим в РФ стандартам. Наиболее предпочтительна конъюгированная тетравалентная вакцина против серотипов A, C, Y и W135. В случае необходимости срочного лечения экулизумабом невакцинированного пациента возможно начало терапии на фоне соответствующей антибиотикопрофилактики, которая должна продолжаться в течение 2 недель после проведения вакцинации против менингококковой инфекции.

В процессе терапии экулизумабом рекомендуется проводить следующие лабораторные анализы: клинический анализ крови с определением ретикулоцитов, ЛДГ, креатинин крови, мозговой натрийуретический пептид B (при возможности выполнения), D-димер, сывороточное железо, ферритин, прямой антиглобулиновый тест. Контроль величины ПНГ-клона проводится на основании результатов высокочувствительной проточной цитометрии.

Симптоматическая терапия при лечении экулизумабом включает назначение фолиевой кислоты (5 мг/сут), витамина B_{12} (при дефиците), препаратов железа (при дефиците), антикоагулянтов (варфарин, низкомолекулярный гепарин [НМГ]) при тромботических осложнениях, трансфузий препаратов крови в зависимости от клинических симптомов, гидратации при развитии гемолитического криза. Препараты железа должны назначаться с осторожностью в связи с возможностью усиления гемолиза.

Беременность при пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Беременность при ПНГ характеризуется высокой частотой осложнений, материнской и детской смертностью. Показано совместное ведение беременности акушерами-гинекологами и гематологами, повышение дозы препарата в III триместре беременности и при “прорывном” гемолизе (до 900 мг в неделю), профилактическая антикоагулянтная терапия (НМГ), назначение фолиевой кислоты, препаратов железа, трансфузии эритроцитов и тромбоцитов при необходимости. Экулизумаб не обнаруживается в грудном молоке и пуповинной крови.

5.2. Трансплантация костного мозга

В то время как экулизумаб позволяет контролировать внутрисосудистый гемолиз и связанные с ним осложнения ПНГ, аллогенная трансплантация костного мозга (ТКМ) остается единственным радикальным методом, позволяющим добиться излечения при данном заболевании. Однако ТКМ сопряжена с высокой летальностью. Так, в ретроспективном итальянском

guide-nat1_Layout 1 06.03.15 19:26 Page 25

исследовании у 26 пациентов с ПНГ 10-летняя выживаемость после ТКМ составила 42%, а вероятность 2-летней выживаемости у 48 пациентов, получивших ТКМ от HLA-идентичного сиблинга, по данным Международного регистра трансплантации костного мозга, составила 56% [40, 41]. Вне зависимости от показаний, по которым проводится ТКМ, частота осложнений остается очень высокой. Частота реакции "трансплантат против хозяина" у пациентов с ПНГ составляет 42–54% [40, 42], у половины пациентов развивается веноокклюзионная болезнь печени [43], и, кроме того, сохраняется риск экспансии ПНГ-клона [44]. ТКМ и связанные с ней осложнения негативно влияют на качество жизни пациентов [45,46]. В связи с этим классическая форма ПНГ, в том числе с тромботическими осложнениями, в настоящее время больше не является показанием для ТКМ.

Недавно были опубликованы результаты ретроспективного многоцентрового анализа ТКМ (у 211 пациентов), проведенного Европейской группой трансплантации костного мозга и Французским обществом гематологов [47]. Общая 5-летняя выживаемость трансплантированных пациентов с ПНГ составила 68±3% (54±7% в группе больных с классической ПНГ, перенесших трансплантацию в связи с тромботическими осложнениями; 69±5% у пациентов с АА/ПНГ без анамнеза тромботических событий и 86±6% в группе пациентов с классической ПНГ, у которых показанием для ТКМ был рецидивирующий гемолиз). Кроме того, был проведен сравнительный анализ общей выживаемости 24 пар больных ПНГ с тромбозами в анамнезе, которым проводилась и не проводилась ТКМ. Выживаемость больных в группе ТКМ была достоверно ниже. Эти данные убедительно показывают, что тромботические осложнения также не могут быть показанием для ТКМ. В связи с этим ТКМ проводится в рамках стандартных показаний при аплазии кроветворения (АА/ПНГ и АА/субклиническая ПНГ), в редких случаях клональной трансформации ПНГ в МДС/острый лейкоз или при наличии однояйцевого близнеца [3].

5.3. Антикоагулянтная терапия

После тромботического события может быть рекомендована длительная (пожизненная) терапия антикоагулянтами (производные кумарина или гепарины). Терапия синдрома Бадда–Киари требует госпитализации пациента в специализированное хирургическое отделение для проведения локального и системного тромболизиса. Антикоагулянтная терапия для первичной профилактики тромбозов может быть показана в отдельных случаях при выявлении ПНГ-клона в ⩾50% гранулоцитов и при наличии дополнительных факторов риска тромботических осложнений, за исключением больных с аплазией костного мозга [23].

Благодарность

Авторы выражают благодарность профессору Питеру Хиллмену (Университетский госпиталь св. Джеймса, Лидс, Великобритания) за участие в обсуждении и создании данного документа.

1. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemo- globinuria. N Engl J Med 1995;333:1253–8.
2. Socié G, Mary JY, de Gramont A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. Lancet 1996;348(9027):573–7.
3. Kelly R, Richards S, Hillmen P, Hill A. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab. Ther Clin Risk Manag 2009;5:911–21.
4. McKeage K. Eculizumab: a review of its use in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Drugs 2011;71:2327–45.
5. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patientwith paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2007;110:4123–8.
6. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 2007;137:181–92.
7. Lee J, Jun Ho J, Sung Soo Y, et al. High prevalence and mortality associated with thromboembolism in Asian patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Haematologica 2010;95:205–6.
8. Figueroa J.E., Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. Clin Microbiol Rev 1991;4:359–95.
9. Cappellini MD. Coagulation in the pathophysiology of hemolytic anemias. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007;74–8.
10. Bessler M, Hiken J. The pathophysiology of disease in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008;104–10.
11. Woodruff TM, Nandakumar KS, Tedesco F. Inhibiting the C5-C5a receptor axis. Mol Immunol 2011;48:1631–42.
12. Parker C, Omine M, Richards S, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2005;106:3699–709.
13. Parker CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011;2011:21–9.
14. Madkaikar M, Gupta M, Jijina F, Ghosh K. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diagnostic tests, advantages & limitations. Eur J Haematol 2009;83:503–11.
15. Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. Cytometry B Clin Cytom 2010;78(4):211–30.
16. Schubert J, Alvarado M, Uciechowski P, et al. Diagnosis of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using immunophenotyping of peripheral blood cells. Br J Haematol 1991;79:487–92.
17. Höchsmann B, Rojewski M, Schrezenmeier H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): higher sensitivity and validity in diagnosis and serial monitoring by flow cytometric analysis of reticulocytes. Ann Hematol 2011;90:887–99.
18. Brodsky RA, Mukhina GL, Li S, et al. Improved detection and characterization of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria using fluorescent aerolysin. Am J Clin Pathol 2000;114:459–66.
19. de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. Blood 2008;112:3099–106.
20. Brodsky RA. How I treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2009;113:6522–7.
21. Movalia MK, Weitz I, Lim SH, Illingworth A. Incidence of PNH clones by diagnostic code utilizing high sensitivity flow cytometry. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2011;118:1033.
22. Wanachiwanawin W, Siripanyaphinyo U, Piyawattanasakul N, Kinoshita T. A cohort study of the nature of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones and PIG-A mutations in patients with aplastic anemia. Eur J Haematol 2006; 76:502–9.
23. Hall C, Richards S, Hillmen P. Primary prophylaxis with warfarin prevents thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Blood 2003;102: 3587–91.
24. Nishimura J, Kanakura Y, Ware RE, et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. Medicine (Baltimore) 2004;83:193–207.
25. Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, Brodsky RA. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. Br J Haematol 2004;126:133–8.
26. Brubaker LH, Essig LJ, Mengel CE. Neutrophil life span in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1977;50:657–62.
27. Dunn DE, Tanawattanacharoen P, Boccuni P, et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells in patients with bone marrow failure syndromes. Ann Intern Med 1999;131:401–8.
28. Wang H, Chuhjo T, Yasue S, et al. Clinical significance of a minor population of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-type cells in bone marrow failure syndrome. Blood 2002;100:3897–902.
29. Sugimori C, Chuhjo T, Feng X, et al. Minor population of CD55-CD59-blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. Blood 2006;107:1308–14.
30. Kulagin A, Lisukov I, Ivanova M, et al. Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anaemia patients treated with combined immunosuppression: results of two-centre prospective study. Br J Haematol 2014;164:546–54.
31. Brodsky RA, Mukhina GL, Nelson KL, et al. Resistance of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells to the glycosylphospha- tidylinositol-binding toxin aerolysin. Blood 1999;93:1749–56.
32. Mukhina GL, Buckley JT, Barber JP, et al. Multilineage glycosylphosphatidylinositol anchor-deficient haematopoiesis in untreated aplastic anaemia. Br J

guide-nat1_Layout 1 06.03.15 19:26 Page 26

Haematol 2001;115:476–82.
33. Sutherland DR, Kuek N, Davidson J, et al. Diagnosing PNH with FLAER and multiparameter flow cytometry. Cytometry B Clin Cytom 2007;72:167–77.
34. Parker CJ. Bone marrow failure syndromes: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Hematol Oncol Clin North Am 2009;23:333–46.
35. Hillmen P, Hall C, Marsh JC, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 2004;350:552–9.
36. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 2006;355:1233–43.
37. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2008;111(4):1840–7.
38. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. Blood 2011;117:6786–92.
39. Hillmen P, Muus P, Roth A, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haemotol 2013;162(1):62–73.
40. Santarone S, Bacigalupo A, Risitano AM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term results of a retrospective study on behalf of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). Haematologica 2010;95:983–8.
41. Saso R, Marsh J, Cevreska L, et al. Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 1999;104:392–6.
42. de Latour RP, Schrezenmeier H, Mary J-Y, et al. Stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: an ongoing joint study of the AAWP EBMT Group and the French Society of Haematology (EBMT abstract 316). Bone Marrow Transplant 2009;43(Suppl 1):57–8.
43. Armitage JO. Bone marrow transplantation. N Engl J Med 1994;330:827–38.
44. Benavides Lopez E. PNH clonal expansion following bone marrow transplant: case report. Haematologica 2011;96:524.
45. Fraser CJ, Bhatia S, Ness K, et al. Impact of chronic graft-versus-host disease on the health status of hematopoietic cell transplantation survivors: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. Blood 2006;108:2867–73.
46. Bieri S, Roosnek E, Helg C, et al. Quality of life and social integration after allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 2008;42:819–27.
47. de Latour RP, Schrezenmeier H, Bacigalupo A, et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica 2012; 97(11): 1666–73.

National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

A.D. Kulagin, I.A. Lisukov, V.V. Ptushkin, Ye.R. Shilova, N.V. Tsvetaeva, Ye.A. Mikhailova

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare acquired clonal blood disorder caused by somatic mutation of the phosphatidylinositol glycan complementation group A gene (PIG-A) in a hematopoietic stem cell. PNH is characterized by chronic intravascular hemolysis, bone marrow failure, thrombosis, renal dysfunction and other severe clinical syndromes. These guidelines include definition, classification, methods and diagnostic criteria of PNH, indications for screening, optimal treatment including targeted therapy with eculizumab, bone marrow transplantation and symptomatic therapy.

Key words. *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, aplastic anemia, complement, hemolysis, flow cytometry, thrombosis, bone marrow transplantation, eculizumab.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2015, 24 (1), 18-26.

papers1_Layout 1 06.03.15 19:30 Page 27

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Предикторы устойчивого ответа на пэгинтерферон α-2а у больных HBeAg-негативным хроническим гепатитом В

I. Goulis[1], S. Karatapanis[2], E. Akriviadis[1], M. Deutsch[3], G.N. Dalekos[4], M. Raptopoulou-Gigi[4], K. Mimidis[6], G. Germanidis[7], C. Drakoulis[8], C. Triantos[9], E. Zintzaras[10,11,12], G. Bakalos[13], G. Papatheodoridis[3]

[1] 4th Department of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki Medical School, Hippokration General Hospital, Thessaloniki, Greece, [2] 1st Department of Internal Medicine, General Hospital of Rhodes, Rhodes Island, Greece, [3] 2nd Department of Internal Medicine, Athens University Medical School, Hippokration General Hospital, Athens, Greece, [4] Department of Medicine and Research Laboratory of Internal Medicine, University of Thessaly School of Medicine, Larissa, Greece, [5] 2nd Department of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki Medical School, Hippokration General Hospital, Thessaloniki, Greece, [6] 1st Department of Internal Medicine, Democritus University of Thrace Medical School, Alexandroupolis, Greece, [7] 1st Internal Medicine Clinic, Aristotle University of Thessaloniki Medical School, AHEPA Hospital, Thessaloniki, Greece, [8] 2nd Department of Internal Medicine, General Hospital of Nikaia, Athens, Greece, [9] Gastroenterology Department, University of Patras Medical School, Patra, Greece, [10] BECRO, Pharmaceutical services, Athens, Greece, [11] Department of Biomathematics, University of Thessaly School of Medicine, Larissa, Greece, [12] The Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Tufts Medical Center, Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA, [13]Roche Hellas, Athens, Greece

Цель. Изучение предикторов ответа на терапию пэгинтерфероном α-2а у больных HBeAg-негативным хроническим гепатитом В в обычной клинической практике.

Материал и методы. 95 больных HBeAg-негативным хроническим гепатитом В получали пэгинтерферон α-2а в течение 48 недель, после чего их продолжали наблюдать еще в течение 48 недель. Во время и после противовирусной терапии измеряли сывороточные уровни HBsAg и HBV DNA с помощью коммерческих методов. Критерием устойчивого вирусологического ответа (УВО) был уровень HBV DNA <2000 МЕ/мл через 96 недель.

Результаты. УВО был достигнут у 22 (23%) больных, а клиренс HBsAg — у 9 (9,5%). Уровень HBsAg снизился в наибольшей степени у больных с УВО. Снижение уровня HBsAg ⩾10% через 24 недели достоверно ассоциировалось с УВО [81% (17/21) vs 37% (21/57); отношение шансов 7,286 (2,162—24,552), p=0,001]. В подгруппе из 47 пациентов оценивали правило PARC (отсутствие снижение уровня HBsAg и снижение концентрации HBV DNV <2 log через 12 недель), которое используют для оценки целесообразности продолжения противовирусной терапии. Среди 8 больных, у которых имелись оба критерия, УВО не был достигнут ни в одном случаев. Среди оставшихся 39 больных уровень HBsAg через 24 недели снизился ⩾10% у 24 (62%) пациентов (УВО у 12) и <10% у 15 (38%) пациентов (УВО у 1). Предсказательное значение отрицательного результата составило 93%.

Заключение. У больных HBeAg-негативным хроническим гепатитом В, получавших пэгинтерферон α-2а, снижение уровня HBsAg >10% через 24 недели позволяло предсказать УВО. Сочетание правила PARC и снижения уровня HBsAg через 24 недели позволяет выделить почти 2/3 больных, у которых не удается достичь УВО.

Ключевые слова. *Хронический гепатит В, HBeAg-негативный, HBsAg, пэгинтерферон, устойчивый ответ.*

Клин. фармакол. тер., 2014, 24 (1), 27-33.

Хронический гепатит В остается серьезной проблемой для здравоохранения благодаря широкой распространенности и риску развития тяжелых осложнений, в том числе декомпенсированного цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1]. Подавление репликации вируса гепатита В (HBV) приводит к биохимической ремиссии и улучшению гисто-

Реферат статьи, опубликованной в журнале Liver International (2014).

papers1_Layout 1 06.03.15 19:30 Page 28

логической картины, предупреждает осложнения хронического гепатита В и увеличивает выживаемость больных [2]. В основных международных руководствах для лечения хронического гепатита В рекомендуется применять пэгинтерферон α или аналоги нуклеоз(т)идов. В идеале критерием эффективности противовирусной терапии является элиминация HBsAg, однако добиться ее удается не часто, поэтому более реалистичной конечной точкой считают устойчивую вирусологическую ремиссию [2].

Среди препаратов первой линии, которые применяют для лечения хронического гепатита В, пэгинтерферон α-2а назначают на определенный срок, в то время как терапию аналогами нуклеоз(т)идов приходится продолжать в течение длительного времени (пожизненно), чтобы обеспечить стойкое подавление репликации вируса [2-4]. Пэгинтерферон α-2а может индуцировать устойчивый иммунный контроль и/или клиренс HBsAg, которые сохраняются после прекращения терапия, но вызывает побочные эффекты, иногда требующие отмены препарата. Аналоги нуклеоз(т)идов подавляют репликацию вируса у большинства больных и хорошо переносятся, однако клиренс HBsAg при их применении отмечается редко. В связи с этим в большинстве случаев не удается прекратить их прием, учитывая высокий риск рецидива [2,5].

Предикторы ответа, которые оценивают на основании исходных показателей или во время противовирусной терапии, позволяют выделить больных, у которых выше вероятность достижения устойчивого иммунного контроля и/или клиренса HBsAg при лечении пэгинтерфероном α-2а. У больных HBeAg-негативным хроническим гепатитом В высокая активность АЛТ, низкие уровни HBV DNA, молодой возраст, женский пол и генотип HBV ассоциировались с более высокой частотой ответа на пэгинтерферон α-2а [6]. Однако эти факторы позволяли предсказать успех лечения не во всех исследованиях [2]. По этой причине не следует отказываться от противовирусной терапии только на основании исходных факторов.

Персонифицированный подход к лечению предполагает применение правил прекращения неэффективной терапии, которые позволяют ограничить ее длительность при низкой вероятности ответа на лечение. Накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что определение уровней HBsAg и/или HBV DNA на фоне терапии дает возможность предсказать вероятность достижения устойчивого иммунного контроля после завершения курса противовирусной терапии пэгинтерфероном α-2а [6-13]. В рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) 2012 года содержатся правила прекращения терапии пэгинтерфероном α у больных хроническим гепатитом В. Например, терапию следует прекратить у HBeAg-негативных больных, если через 12 недель не удается достичь любого снижения сывороточного уровня HBsAg и снижения концентрации HBV DNA ⩾2 $\log_{10}$ МЕ/мл [2].

Целью проспективного многоцентрового исследования IV фазы (PERSEAS) было изучение предикторов ответа на лечение пэгинтерфероном α-2а у больных HBeAg-негативным хроническим гепатитом В в обычной клинической практике.

Материал и методы

Пациенты. В исследование включали больных в возрасте 18 лет и старше с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В (наличие HBsAg и отсутствие HBeAg в сыворотке в течение по крайней мере 6 месяцев, сывороточная концентрация HBV DNA >2000 МЕ/мл и повышение активности АЛТ на протяжении по крайней мере двух месяцев подряд). Критериями исключения служили противовирусная терапия по поводу хронического гепатита В в анамнезе, инфицирование вирусами гепатита С и D или иммунодефицита человека, аутоиммунный гепатит, заболевание печени другой этиологии, декомпенсированное заболевание печени или гепатоцеллюлярная карцинома, трансплантация печени, иммуносупрессивная терапия и/или любые противопоказания к назначению пэгинтерферона α.

Исследование проводилось в соответствии с хельсинкской декларацией и принципами надлежащей фармакоэпидемиологической практики [14]. Протокол исследования был одобрен комитетами по этике, а все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в нем.

Дизайн исследования. Проспективное многоцентровое наблюдательное исследование проводилось в 15 центрах в Греции.

Лечение. Все пациенты получали пэгинтерферон α-2а подкожно в дозе 180 мкг один раз в неделю в течение 48 недель, после чего их наблюдали еще в течение 48 недель.

Лабораторные исследования. Сывороточные уровни HBV DNA измеряли исходно, во время терапии (недели 12, 24 и 48) и наблюдения (недели 72 и 96) с помощью полимеразной цепной реакции (COBAS TaqMan; Roche Molecular Systems; нижний предел определения: 6 МЕ/мл). Сывороточный уровень HBsAg измеряли исходно, во время терапии (недели 4, 8, 12, 16, 24 и 48) и наблюдения (недели 72 и 96) с помощью метода Abbott Architect HBsAg QT (Abbott Laboratories; диапазон: 0,05–250 МЕ/мл). Образцы сыворотки, предназначенные для анализа уровней HBsAg >250 МЕ/мл, разводили, чтобы увеличить динамический диапазон до 125 000 МЕ/мл. Оба теста проводили в центральной лаборатории. Сывороточную активность АЛТ измеряли в локальных лабораторных с помощью стандартных методов. Биопсия печени также проводилась в центрах по стандартной методике.

Определение. Критерием устойчивого ответа (УО) в соответствии с рекомендациями EASL [2] был сывороточный уровень HBV DNA <2000 МЕ/мл в конце наблюдения (неделя 96), а критерием ответа в конце курса противовирусной терапии – уровень HBV DNA <2000 МЕ/мл через 48 недель. Рецидив диагностировали, если сывороточный уровень HBV DNA повышался более 2000 МЕ/мл после завершения лечения у больных с непосредственным ответом. Сывороточный уровень HBV DNA >2000 МЕ/мл в конце противовирусной терапии указывал на отсутствие ответа на лечение.

Статистический анализ. Запланированный размер выборки (n=100) был рассчитан на основании частоты комбинированного вирусологического и биохимического ответа на 48-недельную терапию пэгинтерфероном α-2а в предыдущем исследовании при уровне ошибки альфа и бета 5% и 90%, соответственно [6]. Количественные переменные приведены в виде M±SD или медианы и диапазона. Количественные показатели сравнивали с помощью теста

papers1_Layout 1 06.03.15 19:30 Page 29

Манна-Уитни, качественные – с помощью точного метода Фишера. Корреляцию между сывороточными уровнями HBsAg и HBV DNA анализировали с помощью рангового метода Спирмена. Для оценки правила PARC использовали тест хи-квадрат. Предсказательное значение исходных уровней HBsAg оценивали с помощью анализа ROC-кривых. Критерием статистической значимости было значение p<0,05. Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS.

Результаты

С апреля 2009 года по октябрь 2010 года в исследование были включены 107 больных HBeAg-негативным хроническим гепатитом B. Двенадцать больных были исключены из анализа, так как они не получали пэгинтерферон α-2a (n=10) или им не проводились лабораторные исследования во время лечения (n=2). Оставшиеся 95 пациентов составили выборку исследования (табл. 1). Все они завершили 48-недельную противовирусную терапию пэгинтерфероном α-2a, а 84 больных оставались под наблюдением в течение 48 недель после лечения. Одиннадцать больных, не ответивших на лечение (HBV DNA >2000 МЕ/мл через 48 недель), были переведены лечащими врачами на терапию другими препаратами.

Исследование было наблюдательным, а мониторирование больных проводилось в соответствии с практикой, сложившейся в каждом центре, поэтому не у всех больных анализ сывороточных уровней HBV DNA и HBsAg проводился во всех точках исследования. В частности, через 12 и 24 недели их уровни измеряли у 47 из 95 больных. Исходные показатели и показатели во время и после лечения в этой подгруппе пациентов были сопоставимыми с таковыми во всей выборке (табл. 1).

Вирусологический и серологический ответ. На лечение ответили 72 (75,8%) из 95 больных и не ответили 23 (24,2%). Через 48 недель после завершения терапии УО был достигнут у 22 (23,2%) больных, в том числе у 21 пациента с непосредственным ответом и 1 пациента, не ответившего на лечение через 48 недель, в то время как у 51 больного развился рецидив. Активность АЛТ через 96 недель была нормальной у 23 больных с УО.

Во время 96-недельного исследования элиминация HBsAg отмечена у 9 (9,5%) из 95 больных; у всех этих больных был достигнут УО. Таким образом, клиренс HBsAg наблюдался у 40,9% (9/22) больных с УО и ни у одного из 73 больных, не достигших УО (p<0,001). У 3 больных HBsAg перестал определяться во время лечения, а у 6 – в период наблюдения.

Предикторы ответа на лечение. Пол (p=0,375), возраст (p=0,981), индекс массы тела (p=0,215) и исходные уровни АЛТ (p=0,917) или HBV DNA (p=0,252) не позволяли предсказать УО. Напротив, средний уровень HBsAg до лечения у больных с УО был ниже (3,2 $\log_{10}$ МЕ/мл, SD: 0,8), чем у больных, не ответивших на лечение (3,6 $\log_{10}$ МЕ/мл, SD: 0,5) (p=0,0057). Исход-

ТАБЛИЦА 1. Исходные показатели и показатели во время исследования у всех больных в зависимости от наличия УО и в подгруппе больных (n=47), у которых оценивали правила прекращения терапии через 12 и 24 недели

	Вся выборка (n=95)	Пациенты с УО (n=22)	Пациенты без УО (n=73)	Пациенты с УО vs без УО (p)	Подгруппа (n=47)	Вся выборка vs подгруппа (p)
Исходно						
Мужчины : женщины, %	73:27	82:18	70:30	0,0130	70:30	0,7630
Возраст, лет	42±11	40±9	43±11	0,2572	42±11	1,0000
Индекс массы тела, кг/м²	26,0±4,4	25,0±3,0	26,3±4,8	0,2335	26,8±4,9	0,3280
АЛТ, МЕ/мл	102±90	86±58	106±98	0,3731	102±62	0,6558
HBV DNA, $\log_{10}$ МЕ/мл	5,4±1,4	4,9±1,4	5,5±1,3	0,0654	5,4±1,3	1,0000
HBsAg, $\log_{10}$, МЕ/мл	3,5±0,6	3,2±0,8	3,6±0,5	0,0057	3,5±0,6	1,0000
Неделя 4						
HBsAg, $\log_{10}$ МЕ/мл	3,6±0,7	3,2±0,6	3,7±0,6	0,0009	3,5±0,7	0,4245
Неделя 8						
HBsAg, $\log_{10}$ МЕ/мл	3,5±0,8	3,1±1,0	3,6±0,7	0,0097	3,5±0,8	1,0000
Неделя 12						
HBV DNA, $\log_{10}$ МЕ/мл	2,9±1,9	2,0±1,4	3,2±2,0	0,0102	2,8±2,1	0,7761
HBsAg, $\log_{10}$ МЕ/мл	3,4±0,9	2,6±1,2	3,6±0,8	0,0001	3,4±1,0	1,0000
Неделя 24						
HBV DNA, $\log_{10}$ МЕ/мл	2,1±1,9	1,1±1,1	2,5±2,0	0,0023	2,1±1,9	1,0000
АЛТ, МЕ/мл	70±48	85±53	71±46	0,2485	79±57	0,3634
HBsAg, $\log_{10}$ МЕ/мл	3,1±1,2	1,9±1,5	3,5±0,8	<0,0001	3,1±1,2	1,0000
Неделя 48						
HBV DNA, $\log_{10}$ МЕ/мл	2,2±1,9	1,0±0,9	2,5±2,0	0,0010	1,9±1,6	0,3535
HBV DNA <2000 МЕ/мл, n (%)	72 (75,9)	21 (95,5)	51 (69,9)	0,0140	39 (82,9)	0,3290
АЛТ, МЕ/мл	54±40	57±63	53±31	0,6844	49±284	0,4200
HBsAg, $\log_{10}$ МЕ/мл	3,0±1,3	1,3±1,3	3,4±0,8	<0,0001	3,0±1,3	1,0000
Элиминация HBsAg, n (%)	6 (6,3)	6 (27,3)	0	<0,0001	4 (8,5)	0,6300
Неделя 96						
HBV DNA, $\log_{10}$ МЕ/мл	4,3±2,1	1,8±1,1	5,2±1,5	<0,0001	4,0±2,2	0,4317
HBV DNA <2000 МЕ/мл, n (%)	22 (23,1)	22 (100)	0	<0,0001	13 (27,6)	0,5580
АЛТ, МЕ/мл	68±71	25±11	84±77	0,0006	59±68	0,4978
HBsAg, $\log_{10}$ МЕ/мл	2,6±1,4	0,9±0,9	3,3±0,7	<0,0001	2,5±1,5	0,6963
Элиминация HBsAg, n (%)	9 (9,4)	9 (40,9)	0	<0,0001	6 (12,7)	0,2730

papers1_Layout 1 06.03.15 19:30 Page 30

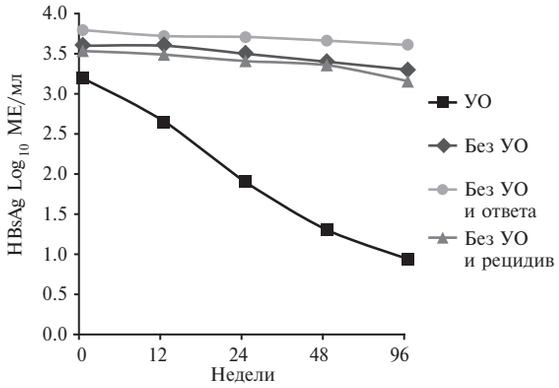

Рис. 1. Изменение средних сывороточных уровней HBsAg в зависимости от наличия УО

ный сывороточный уровень HBsAg коррелировал с исходной концентраций HBV DNA в сыворотке (r= 0,298, p<0,005).

У больных, достигших УО, отмечалось значительное снижение сывороточного уровня HBsAg во время лечения – в среднем на 0,5, 1,3, 1,9, 1,9 и 2,3 $\log_{10}$ МЕ/мл через 12, 24, 48, 72 и 96 недель, соответственно (отношение шансов 7,286, 95% ДИ 2,162–24,552; p=0,001). В то же время у больных, не достигших УО, сывороточные уровни HBsAg существенно не снижались во время противовирусной терапии, особенно у пациентов, не ответивших на лечение (рис. 1 и 2). Снижение уровня HBV DNA на фоне терапии не позволяло предсказать УО.

Достоверной ассоциации между снижением уровня HBsAg ⩾10% ($\log_{10}$ МЕ/мл) через 12 недель по сравнению с исходным и УО не выявили (отношение шансов 2,196, ДИ 0,740–6,519; p=0,169). Однако снижение его уровня на 10% через 12 недель позволяло с умеренной точностью предсказать достижение УО [площадь под кривой ROC (AUROC): 0,740]. Предсказательное значение положительного результата (PPV) составило 36%, отрицательного результата (NPV) – 84%. Снижение уровня HBsAg ⩾10% ($\log_{10}$ МЕ/мл) через 24 недели по сравнению с исходным у больных с УО отмечалось значительно чаще (17/21, 80,9%), чем у больных, не достигших УО (21/57, 36,8%) (отношение шансов 7,286, ДИ 2,162–24,552; p=0,001). Снижение концентрации HBsAg на 10% ($\log_{10}$ МЕ/мл) через 24 недели позволяло предсказать УО точнее (AUROC: 0,832), чем его снижение через 12 недель. При этом значения PPV и NPV увеличились до 45% и 90%, соответственно.

Возможность применения правила PARC (отсутствие снижения уровня HBsAg и снижение уровня HBV DNA менее чем на <2 $\log_{10}$ через 12 недель) оценивали в подгруппе из 47 больных, у которых имелись все необходимые результаты исследований. Критерии PARC имелись у 8 (17,0%) из 47 пациентов. Ни у одного из них не был достигнут УО (NPV 100%). Напротив, у 25 (61,5%) из оставшихся 39 больных, у которых отсутствовали указанные выше критерии, через 24 недели было отмечено снижение уровня HBsAg ⩾10% ($\log_{10}$ МЕ/мл), а у 12 (50,0%) из этих больных был достигнут УО. У 15 (38,5%) из 39 больных уровень HBsAg снизился <10% (log10 МЕ/мл) через 24 недели, а УО был достигнут только у 1 (6,7%) из 15 пациентов (p=0,006, NPV: 93%) (рис. 3). УО был отмечен у 31-летнего белого мужчины с исходными уровнями HBV DNA и HBsAg 2360 МЕ/мл и 1348 МЕ/мл, соответственно.

Кроме того, оценивали предсказательное значение уровня HBsAg 7500 МЕ/мл через 24 недели [13]. Среди 39 больных, у которых отсутствовали критерии PARC, у 30 (76,9%) пациентов уровень HBsAg через 24 недели составлял ⩽7500 МЕ/мл, а у 12 (38,7%) – превышал указанный показатель. В этих подгруппах УО был достигнут у 12 (38,7%) из 30 и 1 (11,1%) из 12 больных, соответственно (p=0,225).

Безопасность. По крайней мере одно нежелательное явление (НЯ) наблюдали у 30 (31,5%) из 95 больных (табл. 2). В целом зарегистрировали 90 НЯ, большинство из которых были легкими или умеренно выраженными. Чаще всего встречались лейкопения (9,5%), тромбоцитопения (8,4%) и лихорадка (8,4%). Было отмечено одно серьезное НЯ (пневмония).

Обсуждение

Больные с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В с трудом поддаются лечению и характеризуются высоким риском развития печеночных осложнений [15]. В настоящее время для лечения хронического гепатита В применяют пэгинтерферон α или аналоги нуклеоз(т)идов [2,16,17], однако выбрать оптимальный

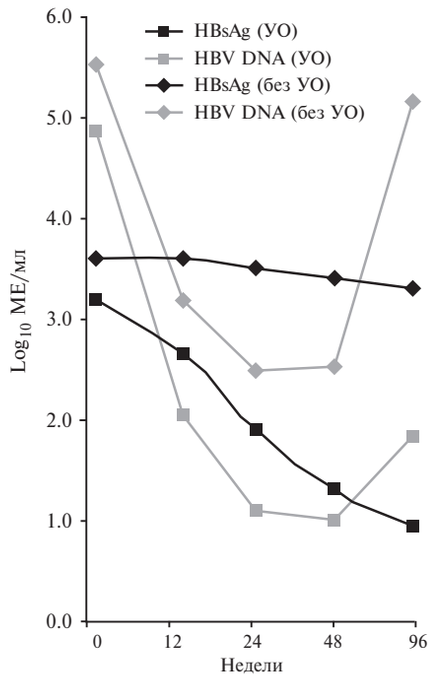

Рис. 2. Изменения средних сывороточных уровней HBsAg и HBV DNA в зависимости от наличия УО

papers1_Layout 1 06.03.15 19:30 Page 31

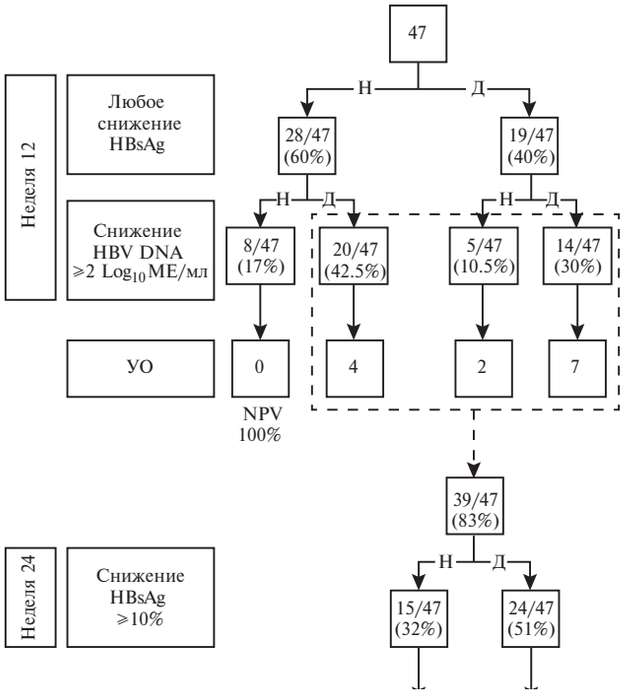

Рис. 3. Результаты лечения у 47 больных в зависимости от изменений уровней HBsAg и HBV DNA через 12 и 24 недели

метод лечения у конкретного больного невозможно.

Мы провели проспективное открытое исследование IV фазы в однородной выборке больных HBeAg-негативным хроническим гепатитом В, в основном инфицированных вирусом с D генотипом. Всех больных наблюдали в течение 48 недель после завершения 48-недельной противовирусной терапии пэгинтерфероном α-2а. Исходные показатели были типичными для пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В. УО (HBV<2000 МЕ/мл в конце периода наблюдения) был достигнут у 22 (23%) пациентов. У 1 из 22 больных отсутствовал непосредственный вирусологический ответ в конце курса противовирусной терапии. Частота ответа в настоящем открытом исследовании была сопоставимой с таковой в других исследованиях у больных, получавших стандартный или пэгинтерферон α [18-20]. Клиренс HBsAg был отмечен у 9 (9,5%) из 95 больных. Этот показатель также сопоставим или даже превышает таковой в предыдущих исследованиях, в которых частота клиренса HBsAg со временем увеличивалась у больных, ответивших на лечение пэгинтерфероном α [21]. Напротив, элиминации HBsAg редко удается достичь у больных, получающих аналоги нуклеоз(т)идов [21]. В крупном рандомизированном исследовании частота клиренса HBsAg через 5 лет после лечения пэгинтерфероном α-2а у больных с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В достигала 12% [4]. При этом у больных с уровнем HBV DNA <2000 МЕ/мл через 1 год после лечения (т.е. при наличии УО) частота элиминации HBsAg составила 28%. В нашем исследовании клиренс HBsAg был отмечен у 9 (41%) из 22 больных с УО.

Основным преимуществом пэгинтерферона α перед аналогами нуклеоз(т)идов является фиксированная длительность терапии (48 недель), которая обеспечивает более высокую частоту УО после прекращения лечения. По этой причине в современных руководствах лечение больных с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В рекомендуют начинать с пэгинтерферона α [2,16,17]. Однако пэгинтерферон α таким больным назначают реже, чем аналоги нуклеоз(т)идов, учитывая необходимость в парентеральном его введении, более высокую частоту побочных эффектов и в целом скромную частоту ответа на лечение. Более того, на основании исходных показателей невозможно точно выделить пациентов с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В, у которых выше вероятность ответа на терапию пэгинтерфероном α. F.Bonino и соавт. [6] с помощью многофакторного анализа у 537 больных HBeAg-негативным хроническим гепатитом В, получавших монотерапию пэгинтерфероном α-2а или ламивудином или комбинированную терапию пэгинтерфероном α-2а и ламивудином, показали, что высокая исходная активность АЛТ, низкая вирусная нагрузка, молодой возраст и женский пол являются независимыми предикторами биохимического и вирусологического ответа на лечение. Однако уровни HBV DNA и АЛТ могут со временем меняться, что не позволяет использовать их для надежной оценки вероятности ответа на терапию у конкретного больного. В регистрационном исследовании частота ответа на пэгинтерферон α-2а через 5 лет наблюдения была самой высокой у больных с исходным уровнем HBsAg ≤5000 МЕ/мл [4]. Тем не менее, значения PPV и NPV, составившие 34% и 78%, соответственно, были недостаточно высокими. Мы провели многофакторный анализ показателей пациентов, включенных в исследование, но не смогли выделить какой-либо исходный показатель, позволявший предсказать вероятность УО через 48 недель после завершения терапии пэгинтерфероном α.

ТАБЛИЦА 2. Нежелательные явления во всей выборке больных (n=95)

	n (%)
По крайней мере одно НЯ, n (%)	30 (31,5)
По крайней мере одно серьезное НЯ, n (%)	1 (1,0)
НЯ, встречавшиеся более чем у 1 больного, n (%)	
Лейкопения	9 (9,5)
Тромбоцитопения	8 (8,4)
Лихорадка	8 (8,4)
Панцитопения	3 (3,2)
Анемия	3 (3,2)
Нейтропения	3 (3,2)
Утомляемость	3 (3,2)
Ознобы	2 (2,1)
Гриппоподобный синдром	2 (2,1)
Зуд	2 (2,1)
Выпадение волос	2 (2,1)
Потеря аппетита	2 (2,1)
Инфекция верхних дыхательных путей	2 (2,1)

papers1_Layout 1 06.03.15 19:30 Page 32

В последних исследованиях у больных HBeAg-негативным гепатитом В при изучении предикторов ответа на лечение основное внимание уделяли различным показателям, которые измеряли во время противовирусной терапии [10,22,23], прежде всего уровням HBsAg. Содержание HBsAg отражает транскрипционную активность cccDNA и позволяет предсказать УО и клиренс HBsAg после завершения терапии [24]. Например, в пилотном исследовании, в котором 48 больных HBeAg-негативным хроническим гепатитом В получали лечение пэгинтерфероном α-2а в течение 48 недель, уровни HBsAg снижались только у пациентов, достигших УО [10]. Значение PPV для снижения сывороточного уровня HBsAg на 0,5 $\log_{10}$ МЕ/мл через 12 недель и на 1,0 $\log_{10}$ МЕ/мл составило 89% и 92%, соответственно. Однако это исследование было небольшим и не обладало статистической мощностью, необходимой для разработки надежного алгоритма, а полученные данные не были подтверждены в последующем исследовании [7].

В более крупном исследовании PARC (n=102) V.Rijckborstet и соавт. [7] оценивали снижение уровней HBsAg и HBV DNA с целью выявления больных HBeAg-негативным хроническим гепатитом В, у которых была очень низкой вероятность УО на лечение. Отсутствие снижения уровня HBsAg в сочетании со снижением концентрации HBV DNA менее чем на <2 $\log_{10}$ МЕ/мл ("правило PARC") позволило выделить больных (20% от общего числа), у которых можно было прекратить противовирусную терапию, так как вероятность УО была равной 0 (NPV 100%). Напротив, при снижении уровня HBsAg, а также концентрации HBV DNA ⩾2 $\log_{10}$ МЕ/мл через 12 недель вероятность УО была самой высокой (39%). Большинство больных, включенных в исследование PARC (81/102), были инфицированы вирусом с D генотипом, как и в настоящем исследовании.

Правило PARC было недавно валидировано теми же исследователями на основании результатов двух независимых исследований (n=160), в которых изучалась эффективность пэгинтерферона α-2а в течение 48 или 96 недель у больных HBeAg-негативным хроническим гепатитом В. У большинства из них имелся генотип D вируса [8]. В этих исследованиях NPV критериев составило 100% у больных с генотипом D, а результаты анализа не зависели от сроков оценки УО (через 24 или 48 недель) после 48- или 96-недельной противовирусной терапии. Применение этого правило позволило прекратить заведомо неэффективное лечение у 19% больных. На основании полученных данных правило PARC было включено в клинические рекомендации EASL 2012 года [2].

В нашем исследовании оба критерия PARC имелись у 8 (17%) из 47 больных. УО не был достигнут ни у одного из них. Эти данные сопоставимы с результатами предыдущих исследований [7,8], в которые включали в основном больных с генотипом D. Более того, значение PPV у больных, у которых отсутствовали критерии PARC, составило 33% и было сходным с таковым в исследовании PARC (36%) и валидационном исследовании (34%) [7,8]. Применение правила PARC приводит к прекращению неэффективного лечения примерно в 20% случаев, но позволяет продолжить противовирусную терапию у 80% больных. В связи с этим сохраняется необходимость в разработке алгоритма оценки вероятности УО у больных, которые продолжают лечение после 12 недель. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что уровень HBsAg через 24 недель может быть дополнительным предиктором низкой вероятности УО у больных HBeAg-негативным хроническим гепатитом В. Среди 39 больных, продолживших лечение при отсутствии критериев PARC, у 24 (62%) уровень HBsAg через 24 недели снизился по крайней мере на 10%. У половины из них (12/24) был достигнут УО. Напротив, УО был отмечен только у 1 из 15 больных, у которых уровень HBsAg через 24 недели снизился менее чем на 10% (NPV 93%). Другие исследователи также изучали этот показатель. Например, P.Lampertico и соавт. предположили, что уровень HBsAg >7500 МЕ/мл через 24 недели может служить дополнительным основанием для прекращения противовирусной терапии у больных HBeAg-негативным хроническим гепатитом В, продолживших лечение пэгинтерфероном после 12 недель [13]. В этом исследовании УО был достигнут у 4 (16%) из 24 больных с уровнем HBsAg через 24 недели ⩽7500 МЕ/мл и только у 1 (6%) из 15 больных, у которых он превышал 7500 МЕ/мл. Мы также оценивали информативность указаного показателя в нашем исследовании. УО был достигнут только у 1 (11,1%) из 9 больных, у которых уровень HBsAg через 24 недели превышал 7500 МЕ/мл. Однако использование данного критерия позволило бы прекратить лечение у меньшего процента больных (23%) по сравнению с таковым при применении того же правила прекращения терапии в исследовании PegBeLiver (38,5%) или анализом динамики уровня HBsAg (снижение менее чем на 10% через 24 недели) в нашем исследовании (38,5%). Результаты исследования PERSEAS позволяют выделить дополнительную подгруппу пациентов с очень низкими шансами на достижение УО. Применение дополнительного критерия после правила PARC позволило бы своевременно прекратить неэффективное лечение почти у 50% больных или, что важнее, примерно у 2/3 пациентов, не достигших УО.

Ограничение нашего исследования – небольшое число больных, у которых анализировали дополнительный критерий, основывающийся на изменении уровня HBsAg. Когорту исследования составили практически исключительно больные, инфицированные вирусом генотипа D. Это заставляет усомниться в возможности экстраполяции полученных данных на всю популяцию больных хроническим гепатитом В, у которых в основном определяются генотипы В и С вируса и выше вирусная нагрузка. Следовательно, полученные данные следует подтвердить в более крупном исследовании у пациентов с различными генотипами HBV.

papers1_Layout 1 06.03.15 19:30 Page 33

S.Lannazzo и соавт. [25] недавно использовали марковскую модель для оценки эффективности затрат на лечение в когорте больных HBeAg-негативным хроническим гепатитом В. Предполагалось, что все больные получают пэгинтерферон α-2а в качестве препарата первой линии, а при наличии критериев PARC через 12 недель их переводят на лечение энтекавиром или тенофовиром. Терапия первой линии пэгинтерфероном α-2а была доминирующей (т.е. более эффективной и менее затратной) или затратно-эффективной (€1152/QALY) по сравнению с альтернативными стратегиями, предполагающими применение аналогов нуклеоз(т)идов на первом этапе лечения. Результаты анализа показали, что рекомендуемое в большинстве руководств применение пэгинтерферона α со своевременным переходом на аналоги нуклеоз(т)идов при отсутствии ответа на лечение может привести к значительному увеличению эффективности затрат на противовирусную терапию HBeAg-негативного хронического гепатита В. Мы надеемся, что результаты исследования PERSEAS приведут к дальнейшему увеличению эффективности затрат, если полученные данные будут подтверждены в будущих исследованиях.

Таким образом, количественный анализ уровней HBsAg и HBV DNA через 12 недель (правило PARC) в сочетании с измерением уровней HBsAg через 24 недели позволяет выделить значительную часть больных HBeAg-негативным хроническим гепатитом В, у которых имеется очень низкая вероятность ответа на лечение пэгинтерфероном α-2а. Такой подход дает возможность своевременно прекратить заведомо неэффективную терапию почти у 50% больных и, что важнее, примерно у 2/3 больных, у которых не удается достичь УО. Применение полученных данных должно оптимизировать эффективность затрат на терапию пэгинтерфероном α у больных HBeAg-негативным хроническим гепатитом В. Однако интерпретировать результаты исследования следует осторожно с учетом его ограничений.

1. World Health Organization (WHO). Hepatitis B. Available at: http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/index1.html. Accessed 10 April 2013.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012; 57:167–85.
3. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2004;351:1206–17.
4. Marcellin P, Bonino F, Yurdaydin C. Hepatitis B surface antigen levels: association with 5-year response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e-antigen-negative patients. Hepatol Int 2013;7:88–97.
5. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, et al. Management of hepatitis B: summary of a clinical research workshop. Hepatology 2007;45:1056–75.
6. Bonino F, Marcellin P, Lau GKK, et al. Predicting response to peginterferon alfa-2a, lamivudine and the two combined for HBeAg-negative chronic hepatitis B. Gut 2007;56:699–705.
7. Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV DNA levels. Hepatology 2010;52:454–61.
8. Rijckborst V, Hansen BE, Ferenci P, et al. Validation of a stopping rule at week 12 using HBsAg and HBV DNA for HBeAg-negative patients treated with peginterferon alfa-2a. J Hepatol 2012;56:1006–11.
9. Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B. Hepatology 2009;49:1141–50.
10. Moucari R, Mackiewicz V, Lada O, et al. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to pegylated interferon alfa-2a in HBeAg-negative patients. Hepatology 2009;49:1151–7.
11. Moucari R, Martinot-Peignoux M, Mackiewicz V, et al. Influence of genotype on hepatitis B surface antigen kinetics in hepatitis B e antigen-negative patients treated with pegylated interferon-alpha2a. Antivir Ther 2009;14:1183–8.
12. Marcellin P, Chen XY, Curescu M, et al. Early HBsAg decline as a predictor of HBsAg clearance in 'real life': results of the S-Collate cohort study in 595 HBeAg-negative patients. Hepatol Int 2012;6:112–3.
13. Lampertico P, Vigano M, Di Costanzo G, et al. A response guided approach to peginterferon alfa-2a therapy based on HBsAg levels at weeks 12 and 24 improves response rates in HBeAg-negative, genotype D chronic hepatitis B patients. Hepatology 2011;54(Suppl.):1021A–2A.
14. ISPE. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008;17:200–8.
15. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Hepatology 2001;34:617–24.
16. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 2009; 50:661–2.
17. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. Hepatol Int 2012;6:531–61.
18. Manesis EK, Hadziyannis SJ. Interferon-alpha treatment and retreatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Gastroenterology 2001;121: 101–9.
19. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-a treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. J Hepatol 2001;34:306–13.
20. Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. Hepatology 2003;37:756–63.
21. Sonneveld MJ, Janssen HL. Pros and cons of peginterferon versus nucleos(t)ide analogues for the treatment of chronic hepatitis B. Curr Hepat Rep 2010;9:91–8.
22. Gish RG, Lau DT, Schmid P, et al. A pilot study of extended duration peginterferon alfa-2a for patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Am J Gastroenterol 2007;102:2718–23.
23. Manesis EK, Hadziyannis ES, Angelopoulou OP, et al. Prediction of treatment-related HBsAg loss in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a clue from serum HBsAg levels. Antivir Ther 2007;12:73–82.
24. Chan HL-Y, Thompson A, Martinot-Peignoux M, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: why and how to use it in 2011 - a core group report. J Hepatol 2011;55:1121–31.
25. Lannazzo S, Coco B, Brunetto MR, et al. Individualized treatment of HBeAg-negative chronic hepatitis B using pegylatedinterferon-α2a as first-line and week-12 HBVDNA/HBsAg stopping rule: a cost-effectiveness analysis. Antivir Ther 2013;18:623–33.

papers1_Layout 1 06.03.15 19:30 Page 34

Парентеральные вирусные гепатиты на Дальнем Востоке России: вирусологические и эпидемиологические особенности у моноинфицированных и пациентов с ко-инфекцией ВИЧ

А.В. Кузнецова[1], А.В. Витько[2], Т.Н. Каравянская[3], И.А. Баглай[2], А.Е. Рогачикова[1], Г.А. Воронцова[1], С.С. Рудь[4]

[1] Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Хабаровск,
[2] Министерство здравоохранения Хабаровского края, [3] Управление Роспотребнадзора по Хабаровскому краю,
[4] Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск

Цель. Изучение заболеваемости парентеральными вирусными гепатитами в Хабаровском крае.

Материал и методы. Информация о заболеваемости острыми и хроническими формами гепатитов В и С получена из формы государственного статистического наблюдения. Данные о частоте выявления антител к HCV и HBsAg у доноров предоставлены краевой станцией переливания крови, а сведения о смертности от вирусного гепатита – территориальным органом федеральной службы государственной статистики по Хабаровскому краю за 2004-2013 годы. Прочие данные взяты из краевого регистра лиц, страдающих парентеральным вирусным гепатитом (n=2810).

Результаты. Заболеваемость хроническими вирусными гепатитами в Дальневосточном Федеральном округе (72,60 на 100 тысяч населения) и Хабаровском крае (69,64 на 100 тысяч населения) значительно (соответственно, в 1,4 и 1,3 раза) превышает среднероссийскую. В структуре хронического вирусного гепатита в Хабаровском крае доминировал гепатит С (около 80,0%), что выше средних значений по Дальневосточному Федеральному округу. У пациентов с ко-инфекцией ВИЧ доля хронического гепатита С составляла около 90,0%.

Заключение. Представленные данные демонстрируют значение проблемы хронического вирусного гепатита для здравоохранения Хабаровского края и Дальневосточного Федерального округа.

Ключевые слова. *Хронический гепатит В и С, ВИЧ-инфекция, заболеваемость, смертность.*

Клин. фармакол. тер., 2014, 24 (1), 34-37.

Хабаровский край входит в состав наиболее удаленного от центра России Дальневосточного федерального округа и характеризуется рядом географических, климатических и демографических особенностей, наличием экономических, туристических и социально-культурных связей со странами Азиатско-Тихоокеанского региона, выраженными миграционными процессами [1]. Все вышеперечисленные факторы накладывают отпечаток на состояние и развитие системы здравоохранения края, основные показатели здоровья населения, включая инфекционную заболеваемость [2,3]. Инфекционные болезни входят в пятерку лидеров среди причин заболеваемости и смертности населения края. В свою очередь, вирусные гепатиты В и С являются наиболее распространенными в крае инфекциями с парентеральным путем передачи возбудителя и занимают 4-6-е место в общей структуре инфекционной заболеваемости [4].

Целью исследования было изучение заболеваемости парентеральными вирусными гепатитами в Хабаровском крае.

Материал и методы

Информация о заболеваемости острыми и хроническими формами гепатитов В и С получена из формы государственного статистического наблюдения “Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях” (форма 1) по Хабаровскому краю за период 2003-10 месяцев 2014 года и сопоставлена с данными официальной статистики по Дальневосточному Федеральному округу и РФ [5,6]. Данные о частоте выявления антител к HCV и HBsAg у доноров предоставлены краевой станцией переливания крови, а сведения о смертности от вирусного гепатита – территориальным органом федеральной службы государственной статистики по Хабаровскому краю за 2004-2013 годы. Прочие данные взяты из краевого регистра лиц, страдающих парентеральным вирусным гепатитом (n=2810).

Результаты

Заболеваемость хроническими вирусными гепатитами в Дальневосточном Федеральном округе (72,60 на 100 тысяч населения) и Хабаровском крае (69,64 на 100 тысяч населения) значительно (соответственно, в 1,4 и 1,3 раза) превышает среднероссийскую [1]. Период 2009-2012 годов характеризовался снижением заболеваемости хроническими формами парентерального вирусного гепатита при росте заболеваемости ко-инфекцией, вызванной вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ) и вирусного гепатита (рис. 1).

В структуре парентеральных вирусных гепатитов

Адрес: 680031, г. Хабаровск, пер. Пилотов, 2

papers1_Layout 1 06.03.15 19:30 Page 35

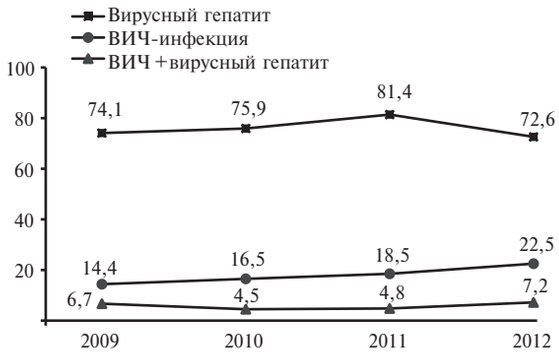

Рис. 1. Заболеваемость хроническим вирусным гепатитом, ВИЧ-инфекцией и ВИЧ+хроническим вирусным гепатитом в Дальневосточном федеральном округе (на 100 000 населения)

Рис. 2. Структура хронического вирусного гепатита (%)

преобладали хронические формы (96,6% от всех впервые установленных в 2013 году случаев заболевания). Острые вирусные гепатиты В и С регистрировались практически с равной частотой (0,97 и 1,19 на 100 тысяч населения, соответственно). В структуре хронического вирусного гепатита доминировал гепатит С (около 80,0% за период наблюдения), что выше средних значений по Дальневосточному Федеральному округу (рис. 2). У пациентов с ко-инфекцией ВИЧ доля хронического гепатита С составляла около 90,0%.

Обсуждение

При анализе представленных данных выявлен ряд устойчивых трендов развития эпидемической ситуации с парентеральными вирусными гепатитами. Оценивая полученные результаты, необходимо учитывать произошедшие в последнее десятилетие изменения подходов к установлению диагноза хронического вирусного гепатита, развитие лабораторно-диагностической базы и уровня знаний врачебного сообщества [7]. Несомненно, огромный вклад внесли массовая иммунизация против вирусного гепатита В, а также предпринимаемые меры по предупреждению наркопотребления [8].

На протяжении всего периода наблюдения в крае сохранялась разнонаправленная динамика заболеваемости острыми и хроническими формами вирусных гепатитов В и С (рис. 3 и 4), в целом совпадающая с общероссийскими данными. Общей тенденцией было снижение заболеваемости острыми формами вирусного гепатита В и С (в 13,5 и 4,7 раза, соответственно) при увеличении частоты хронического гепатита С (в 1,7 раза) и стабильной заболеваемости хроническим гепатитом В (10,4 и 10,2 на 100 тысяч населения в 2003 и 2013 гг., соответственно).

Необходимо отметить, что у ко-инфицированных ВИЧ пациентов как в Дальневосточном Федеральном округе, так и в Хабаровском крае в 2009-2013 годах регистрировался рост заболеваемости вирусным гепатитом В, совпадавший с увеличением числа случаев полового пути передачи ВИЧ-инфекции.

По данным Территориального управления Роспотребнадзора по Хабаровскому краю к 2013 году в 1,3 раза возросла частота передачи вируса гепатита В при гетеросексуальных контактах и в 2,5 раза увеличился уровень первичной регистрации хронического гепатита у лиц старше 50 лет. Сопоставление этих данных с уровнем заболеваемости хроническим гепатитом В свидетельствует о необходимости дальнейшего расширения иммунизации с вовлечением в нее населения старшего возраста, а также эпидемически значимых контингентов.

Особенностью Хабаровского края является большее по сравнению с другими регионами РФ разнообразие генотипов вируса гепатита В, что, вероятно, связано с большой напряженностью миграционных потоков. В крае выявляются генотипы А (13,0%), наиболее широко распространенный в Республике Саха (Якутия), С (16,0%), встречающейся в Чукотском Автономном округе, В (2,7%), характерный для стран Азиатско-Тихоокеанского региона [7,8]. Данные по выявлению

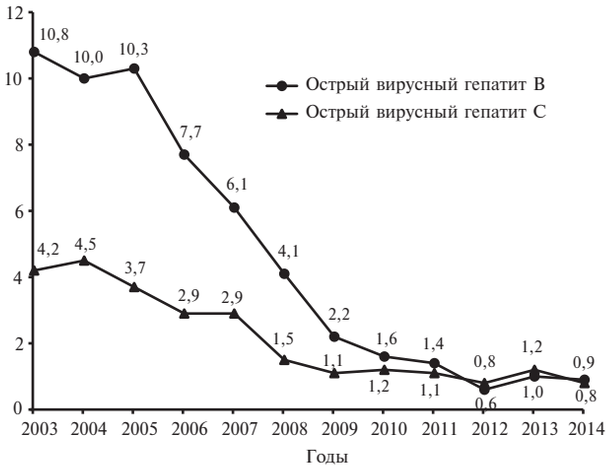

Рис. 3. Заболеваемость острыми вирусными гепатитами В и С в Хабаровском крае за период 2003 – 10 мес. 2014 гг. (на 100 000 населения)

papers1_Layout 1 06.03.15 19:30 Page 36

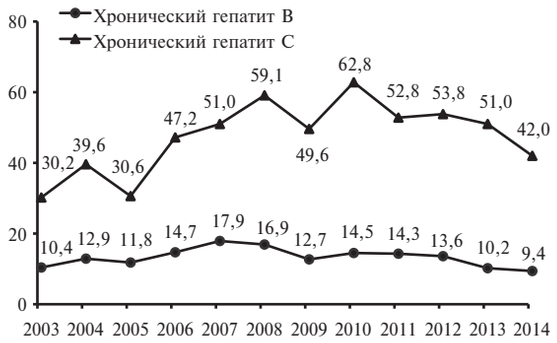

Рис. 4. Заболеваемость хроническими гепатитами В и С в Хабаровском крае за период 2003 – 10 мес 2014 гг. (на 100 000 населения)

генотипов вирусов гепатитов В и С в Хабаровском крае представлены на рис. 5.

В крае превалируют наименее благоприятные [5,6] в плане эффективности противовирусной терапии 1 генотип HCV (54,9%) и D генотип HBV (67,6%); у 71,1% пациентов с вирусным гепатитом В и 55,3% больных с вирусным гепатитом С регистрируется низкий уровень вирусной нагрузки. В районах с неблагоприятной социально-экономической ситуацией доля пациентов с 3 генотипом вируса гепатита С достигала 76,9%, тогда как в "престижных" районах крупных городов края рассматриваемый показатель составлял от 25,0% до 32,4%, что, по всей видимости, обусловлено ситуацией с наркопотреблением [8]. Аналогичной зависимости по распространенности генотипов HBV выявлено не было.

У пациентов, ко-инфицированных ВИЧ, генотип 3 HCV встречался в 60,5% случаев, низкий уровень вирусной нагрузки – в 37,9%. Данные по вирусному гепатиту В не анализировались.

У пациентов с хроническим вирусным гепатитом при эластографии печени на аппарате Фиброскан наиболее часто выявляли нулевой уровень фиброза печеночной паренхимы (47,4%). Выраженный фиброз (F3-F4) регистрировался в 22,8% случаев. У ко-инфицированных ВИЧ нулевой уровень фиброза отмечался в 40,9% случаев, а выраженный фиброз – в 22,5%.

При анализе аллелей гена интерлейкина (ИЛ) 28В (n=1290) генотип СС полиморфизма *rs12979860* был выявлен у 22,4% больных, С/Т – у 64,3%, Т/Т – у 13,0%, генотип Т/Т полиморфизма *rs8099917* – у 43,9%, Т/G – у 51,0%, G/G – у 5,1%. Можно сделать вывод о преобладании среди пациентов с 1 генотипом HCV лиц со сниженной чувствительностью к препаратам интерферона. У пациентов с ко-инфекцией ВИЧ неблагоприятный вариант генотипа ИЛ-28В отмечался более чем в 70,0% случаев.

В силу отсутствия единого федерального регистра лиц, страдающих парентеральными вирусными гепатитами, статистические данные по распространенности хронических вирусных гепатитов как в целом по Российской Федерации, так и в отдельных субъектах являются фрагментарными [9] и часто отличаются, так как характеризуют эпидемическую ситуацию в отдельных группах населения.

В настоящее время единственной когортой пациентов с известным уровнем распространенности хронических вирусных гепатитов в крае являются ВИЧ-инфицированные, среди которых в 2013 году рассматриваемый показатель составил 63,2 на 100 тысяч населения, что в 1,32 раза выше показателя 2009 года (47,88 на 100 тысяч). Экстраполяция указанных данных на все население позволяет предположить, что текущий уровень пораженности хроническими вирусными гепатитами в крае составляет 640,0-650,0 на 100 тысяч населения.

По данным выборочных сероэпидемиологических исследований, проведенных в 2013 году среди доноров, частота выявления антител к HCV в крае составляет 0,3% (1,06% в 2009 году), HBsAg – 0,5% (0,6% в 2009 году). Репликативные формы инфекции в 2013 году регистрировались у 82,6% лиц, серопозитивных по антителам к HCV, и у 17,4% – по HBsAg. Расчет, проведенный на основании указанных данных, свидетельствует о том, что распространенность хронических вирусных гепатитов в крае составляет 830,0-840,0 на 100 тысяч населения, что в 2 раза ниже уровня 2009 года. Столь существенные расхождения в расчетных данных затрудняют планирование объемов необходимой медицинской помощи и делают чрезвычайно актуальным создание единого регистра лиц, страдающих парентеральными вирусными гепатитами.

В Хабаровском крае ведение единого краевого регистра было начато в октябре 2014 года. В настоящее время в краевом регистре лиц, страдающих парентеральными вирусными гепатитами, имеются данные о 2810 пациентах, в том числе о 235 пациентах (как с моноинфекцией, так и ко-инфицированных ВИЧ), не ответивших на предшествующий курс двойной терапии

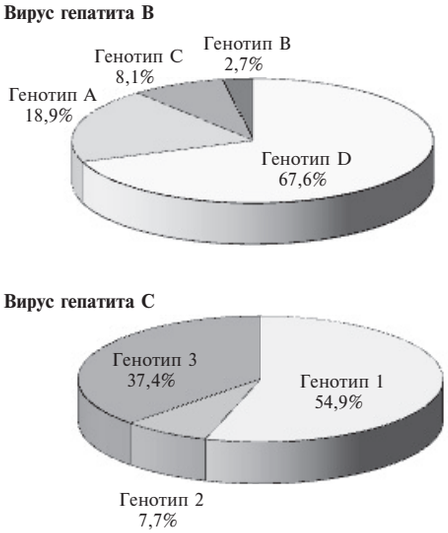

Рис. 5. Доля (%) генотипов HBV (n=375) и HCV (n=2350) в Хабаровском крае

papers1_Layout 1 06.03.15 19:30 Page 37

Рис. 6. Смертность населения Хабаровского края от вирусных гепатитов (на 100 000 населения)

гепатита С, что составляет 20,7% от прошедших лечение. Необходимо отметить, что среди таких больных около 30,0% пациентов инфицированы генотипом 3 HCV.

У 5 (14%) пациентов, получавших терапию по поводу хронического гепатита В с использованием ламивудина, в течение первого года лечения сформировалась лекарственная устойчивость.

Принятая в крае стратегия лечения [10] вносит вклад в снижение заболеваемости хронического гепатита С, но пока незначительно влияет на смертность от хронических вирусных гепатитов. Среди ко-инфицированных пациентов смертность от исходов и осложнений хронического вирусного гепатита возросла с 1,1% в 2009 г. до 1,9% в 2013 г. (рис. 6). В 2009-2013 гг. в крае отмечался рост смертности от гепатоцеллюлярного рака на 9,2% с 6,28 до 6,86 на 100 тысяч населения.

Таким образом, на основании представленных данных можно нарисовать портрет "типичного" пациента с хроническим вирусным гепатитом в Хабаровском крае. Общие черты – преобладание хронического гепатита С и минимальный уровень фиброза печеночной паренхимы. Основным трендом развития ситуации может стать постепенное нарастание числа пациентов с хроническим гепатитом В, подлежащих длительному противовирусному лечению с использованием современных противовирусных препаратов, а также увеличение доли пациентов с хроническим гепатитом С, нуждающихся в повторном лечении.

Заключение

Представленные данные о заболеваемости и смертности демонстрируют значение проблемы хронических вирусных гепатитов для здравоохранения Хабаровского края и Дальневосточного Федерального округа. Современные диагностические технологии не только позволяют индивидуализировать и оптимизировать применяемые схемы лечения, но и ставят перед системой здравоохранения новые вызовы.

1. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение [Электронный ресурс].: http://www.gks.ru/bgd/regl/b14_01/IssWWW.exe/Stg/d10/3-3.doc.
2. Инфекционная заболеваемость в субъектах Российской Федерации за 2009-2010 гг.: информационный сборник статистических и аналитических материалов [Текст]. М.: ФГУЗ "Федеральный центр гигиены и эпидемиологии" Роспотребнадзора, 2012;2, 94 с.
3. Инфекционная заболеваемость в субъектах Российской Федерации за 2011-2012 гг.: информационный сборник статистических и аналитических материалов. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2013; 2, 100 с.
4. Штаты учреждений здравоохранения Хабаровского края в 2012 году: сборник статистических материалов. Хабаровск: КГКУЗ "МИАЦ", 2013, 174 с.
5. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. РЖГГК 2013;23(2):41-70.
6. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3112-13 "Профилактика вирусного гепатита С", утвержденные Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22.10.2013 № 58.
7. Жданов К.В., Лобзин Ю.В., Гусев Д.А., Козлов К.В. Вирусные гепатиты. СПб.: Фолиант, 2011, 304 с.
8. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003, 384 с.
9. О совершенствовании эпиднадзора и мерах профилактики вирусных гепатитов: приказ Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 27.06.2011 года №621 [Электронный ресурс]. http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4093249/.
10. Кузнецова А.В., Рогачикова А.Е. [и др.] Противовирусная терапия как стратегия профилактики гепатита С. Клин фармакол тер 2014;23(4):18-21.

Parenteral viral hepatitis in the Far East of Russia: virological characteristics and epidemiology of monoinfection and HIV-coinfection

A.V. Kuznetsova, A.V. Vitko, T.N. Kravyanskaya, I.A. Baglay, A.E. Rogachikova, G.A. Vorontsova, S.S. Rud

Aim. To evaluate the incidence of parenteral viral hepatitis in Khabarovsk region.

Material and methods. We used the official statistical data and local registry of patients with viral hepatitis (n=2810) to study the incidence of acute and chronic viral hepatitis B and C and the mortality from viral hepatitis in Khabarovsk region in 2004-2013.

Results. The incidence of chronic viral hepatitis in the Far Eastern Federal District (72.60 per 100 000) and the Khabarovsk region (69.60 per 100 000) significantly exceeds (1.3 to 1.4-fold) its average incidence in Russia. The proportion of patients with chronic hepatitis C (approximately 80.0%) in Khabarovsk region was higher than that in the Far Eastern Federal District.

Conclusion. The chronic viral hepatitis is a significant challenge for the health care system in the Khabarovsk region and the Far Eastern Federal District.

Key words. *Chronic viral hepatits B and C, HIV-infection, incidence, mortality.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2014, 24 (1), 34-37.

papers1_Layout 1 06.03.15 19:30 Page 38

Влияние амиодарона и соталола на морфофункциональные параметры левого предсердия у больных ишемической болезнью сердца с рецидивирующей фибрилляцией предсердий

А.А. Юсупов, Г.К. Киякбаев, А.А. Шаваров, В.С. Моисеев

Кафедра факультетской терапии РУДН, Москва

Тяжесть течения фибрилляции предсердий (ФП) и эффективность антиаритмической терапии зависят от выраженности структурных изменений левого предсердия (ЛП) и диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Однако влияние антиаритмических препаратов III класса на структурно-функциональные показатели ЛП и ЛЖ у больных с рецидивирующей ФП остается неясным.

Цель. Оценить влияние амиодарона и сотатола на структурно-функциональные изменения ЛП и диастолическую функцию ЛЖ у больных ИБС с рецидивирующей ФП.

Материал и методы. В исследование были включены 60 больных со стабильным течением ИБС и пароксизмальной или персистирующей формами ФП. Пациенты первой группы (n=30) в течение 3 месяцев получали амиодарон (А) 200 мг/сут в сочетании с метопрололом (М) 100 мг/сут, второй группы (n=30) – соталол (С) 160 мг/сут. Сопутствующая терапия была сопоставимой в двух группах. Для оценки диастолической функции ЛЖ с помощью эхокардиографии определяли максимальную скорость раннего наполнения (Е) ЛЖ и наполнения в систолу предсердий (А), их отношение (Е/А), скорость движения фиброзного кольца митрального клапана (Е`), отношение (Е/Е'), время замедления скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT), индекс объема левого предсердия, а также измеряли глобальную деформацию ЛП.

Результаты. Динамика большинства показателей, отражающих структурно-функциональные особенности ЛП и диастолическую функцию ЛЖ, при различной эффективности антиаритмических препаратов была в основном сходной. Однако статистически значимые положительные изменения параметров диастолической функции ЛЖ и деформации ЛП в фазах наполнения и сокращения были выявлены только в группе пациентов, у которых удалось достичь полного антиаритмического эффекта.

Заключение. При подтверждении полученных нами данных в более крупных проспективных исследованиях показатели глобальной деформации ЛП могут быть использованы не только в качестве маркеров фиброза и сократительного ремоделирования ЛП у больных с ФП, но и как более тонкий инструмент прогнозирования тромбоэмболических осложнений и эффективности антиаритмических препаратов, чем размеры и объемные показатели ЛП.

Ключевые слова. *Фибрилляция предсердий, амиодарон, соталол, диастолическая дисфункция, глобальная деформация левого предсердия.*

Клин. фармакол. тер., 2015, 24 (1), 38-43.

Адрес: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61. ГКБ №64

Фибрилляция предсердий (ФП) – это наиболее частое из устойчивых нарушений ритма сердца, в том числе у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). ФП ухудшает качество жизни и прогноз за счет увеличения риска развития инсульта и сердечной недостаточности. Смертность больных с ФП увеличивается вдвое независимо от наличия других известных факторов риска [3,4]. В связи с этим совершенствование методов профилактики и лечения ФП относится к приоритетным задачам кардиологии.

Тяжесть течения аритмии и эффективность антиаритмической терапии зависят от выраженности структурных изменений левого предсердия (ЛП), которые сопровождаются и его электрофизиологическим ремоделированием [1-4]. В свою очередь морфофункциональная перестройка ЛП ассоциирована с нарушением диастолической функции ЛЖ [5]. Помимо линейного размера ЛП, прямая связь которого с вероятностью прогрессирования ФП хорошо известна [6], в последнее время в качестве прогностических маркеров активно изучаются объемные показатели и параметры деформации миокарда ЛП [7].

Целью исследования была оценка влияния амиодарона и соталола на структурно-функциональные изменения ЛП у больных ИБС с рецидивирующей формой ФП.

Материал и методы

В открытое рандомизированное проспективное исследование в параллельных группах были включены 60 больных (27 мужчин, средний возраст 64,5±6,3 года) с неклапанной рецидивирующей формой ФП на фоне стабильной ИБС. Пароксизмальная форма ФП имела место в 25 (41,7%) случаях, устойчивая форма – в 35 (58,3%). Артериальная гипертония отмечалась у 58 (96,6%) больных, стабильная стенокардия I-II функционального класса – у 39 (65,0%), инфаркт миокарда в анамнезе – у 26 (43,-3%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН, I-II функционального

papers1_Layout 1 06.03.15 19:30 Page 39

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика больных

Показатели	Амиодарон (n=30)	Соталол (n=30)	p
Возраст, годы	66,8±7,2	63,3±8,6	0,14
Мужчины/женщины	17/13	10/20	0,06
ИМТ, кг/м²	32,1±4,9	31,2±7,2	0,68
Артериальная гипертония, n (%)	30 (100)	28 (93,3)	0,15
Стенокардия напряжения, n (%)	21 (70,0)	18 (60,0)	0,41
Инфаркт миокарда, n (%)	12 (40,0)	14 (46,6)	0,60
ХСН, NYHA I, n (%)	14 (46,6)	17 (56,6)	0,43
ХСН, NYHA II, n (%)	12 (40,0)	10 (33,3)	0,59
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73 м²	65,7±14,0	63,3±10,6	0,59
Сопутствующая терапия, n (%)			
Ингибиторы АПФ/АРА	27 (90,0)	24 (80,0)	0,89
Спиронолактон	9 (30,0)	6 (20,0)	0,37
Гипотиазид	16 (53,3)	18 (60,0)	0,60
Аспирин	26 (86,6)	27 (90,0)	0,68
Варфарин	14 (46,6)	10 (33,3)	0,29

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АРА – антогонисты рецепторов ангиотензина II

класса по NYHA) – у 53 (88,3%). У 30 больных частота рецидивов ФП не превышала одного раза в 2 месяца, а у остальных 30 пациентов этот показатель был выше.

Больные были рандомизированы на две группы: амиодарон + метопролола сукцинат (1-я группа, n=30) или соталол (2-я группа, n=30). Период наблюдения составил 3 месяца. Амиодарон применяли по 1200 мг/сут в течение 8 дней, а затем переходили на поддерживающую дозу 200 мг/сут. Метопролол в этой группе назначали в стартовой дозе 25 мг/сут с последующим ее титрованием до достижения частоты сердечных сокращений 55-60 в минуту или максимальной переносимой дозы. У 26 (86,6%) пациентов доза метопролола составила 50 мг/сут, у 2 (6,7%) – 75 мг/сут, у 2 (6,7%) – 100 мг/сут. Соталол назначали в дозе 160-320 мг/сут в два приема. Через 3 месяца доза препарата у 21 (70,0%) пациента составила 160 мг/сут, у 7 (23,3%) – 240 мг/сут, у 2 (6,7%) – 320 мг/сут.

Критерием полного антиаритмического эффекта (ААЭ) было отсутствие рецидивов ФП на фоне приема антиаритмических препаратов (ААП) за период наблюдения.

Всем больным проводили эхокардиографию на аппарате Vivid 7 (GE, США). Оценивали диастолическую функцию ЛЖ, передне-задний размер ЛП (ПЗР ЛП), индекс объема ЛП (иОЛП) и глобальную деформацию ЛП через 10 дней и 3 месяца после начала лечения. Нормальными считали значения ПЗР ЛП ≤4 см и иОЛП ≤28 мл/м². Фракцию выброса ЛЖ (ФВЛЖ) рассчитывали по методу Simpson, массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) – по формуле R.Devereux и D.Alonso (1986) и индексировали к площади поверхности тела (м²). Критериями ГЛЖ считали ИММЛЖ >95 г/м² у женщин и >115 г/м² у мужчин. Относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ рассчитывали как отношение суммы толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) к конечному диастолическому размеру (КДР). Для анализа диастолической функции ЛЖ применяли традиционный метод исследования трансмитрального потока (ТМП) в импульсно-волновом допплеровском режиме, а также анализ движения фиброзного кольца митрального клапана методом тканевой допплеровской визуализации. Определяли индекс объема левого предсердия (иОЛП) по биплановому методу (biplane). Глобальную деформацию ЛП оценивали по 6 сегментам в 4-камерной позиции и по 6 сегментам в 2-камерной позиции в фазы наполнения (4ch-avPALSr и 2ch-avPALSr, %) и сокращения (4ch-avPALSs и 2ch-avPALSs, %).

Для оценки зависимости эффективности ААП от исходного морфо-функционального состояния ЛП изучали частоту достижения полного ААЭ и частоту рецидивов ФП за период наблюдения в группах пациентов с нормальным (n=29) и увеличенным (n=31) ПЗР ЛП, с нормальным (n=14) и увеличенным (n=46) иОЛП, с умеренным (n=26) и выраженным (n=34) снижением глобальной деформации ЛП. Глобальная деформация ЛП была снижена почти у всех больных, поэтому в качестве критерия выраженного снижения была выбрана медиана распределения этого показателя [PALS (r),(s)=14%].

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica 8.0. Для количественных показателей рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Данные представлены в виде M±SD. Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. О различиях качественных признаков судили по критерию χ^2, а при малом числе наблюдений – по точному критерию Фишера. Корреляционный анализ проводили с помощью метода Spearman. Различия средних величин и корреляционные связи считали статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

Больные двух групп были сопоставимы по большинству клинико-демографических и эхокардиографических

ТАБЛИЦА 2. Морфо-функциональные параметры левого предсердия до и на фоне антиаритмической терапии

Показатели	Амиодарон (n=30)			Соталол (n=30)		
	Исходно	3 мес	p	Исходно	3 мес	p
ЛП, см	4,3±0,4	3,9±0,5	0,040	4,2±0,4	3,9±0,5	0,041
Объем ЛП,мл	89,4±21,2	68,3±21,1	0,044	91,1±18,6	71,3±19,8	0,046
иОЛП, мл/м²	42,6±10,3	35,2±5,2	0,043	44±6,6	37,4±4,9	0,047
DT, мс	215±34	194±62	0,580	213±29	201±50	0,750
A, м/с	0,73±0,16	0,62±0,17	0,048	0,75±0,12	0,64±0,13	0,048
E`, м/с	0,06±0,01	0,09±0,01	0,046	0,06±0,01	0,08±0,01	0,047
E/E`	11,0±0,4	8,9 ± 0,3	0,045	10,8±1,8	8,2±2,6	0,046
ИММЛЖ г/м²	128±31	125±23,3	0,440	127±28	124±22	0,510
ГДЛПн, (%)	11,2±3,0	16,0±3,6	0,030	11,3±3,1	14,9±3,4	0,047
ГДЛПс, (%)	-10,1±2,8	-16,3± 3,1	0,040	-11,6±2,7	-14,8±2,5	0,047

Примечание: ЛП – левое предсердие, иОЛП – индекс объема левого предсердия, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, DT – (deceleration time) время замедления, A – пиковая скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка (при сокращении предсердий), E – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, E` – скорость движения кольца митрального клапана со стороны латеральной стенки в раннюю диастолу, E/E`– соотношение E и E' на митральном клапане, ГДЛПн(с) – глобальная продольная деформация левого предсердия в фазу наполнения (сокращения)

papers1_Layout 1 06.03.15 19:30 Page 40

ТАБЛИЦА 3. Динамика морфофункциональных параметров левого предсердия при различной эффективности антиаритмических препаратов

Показатели	Полная антиаритмическая эффективность (n=35)			Неполная антиаритмическая эффективность (n=25)		
	Исходно	3 мес	p	Исходно	3 мес	p
ЛП, см	4,2±0,4	3,9±0,5	0,039	4,3±0,4	4,0±0,4	0,044
Объем ЛП,мл	88,5±22,5	64,0±24,5	0,035	91,5±19,6	68,5±21,5	0,046
иОЛП, мл/м^2	41,4±7,5	34,5±6,7	0,038	43,4±5,4	36,5±6,1	0,040
DT, мс	198±32	192±44	0,610	202±32	190±36	0,370
A, м/с	0,72±0,28	0,63±0,27	0,048	0,71±0,21	0,67±0,20	0,760
E`, м/с	0,58±0,22	0,67±0,27	0,047	0,59±0,30	0,62±0,28	0,090
E/E`	9,8±1,2	7,1±1,5	0,037	11,2±1,9	10,8±2,0	0,340
ИММЛЖ г/м^2	126±28	124±30	0,660	130±38	129±9	0,520
ГДЛПн, (%)	13,3±3,3	17,0±3,7	0,039	11,4±2,7	13,2±3,3	0,060
ГДЛПс, (%)	-13,2±2,8	-17,1±3,1	0,037	-11,0±2,6	-12,8±2,9	0,070

Примечание: ЛП – левое предсердие, иОЛП – индекс объема левого предсердия, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, DT – (deceleration time) время замедления, A – пиковая скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка (при сокращении предсердий), E – пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, E` – скорость движения кольца митрального клапана со стороны латеральной стенки в раннюю диастолу, E/E`– соотношение E и E' на митральном клапане, ГДЛПн(с) – глобальная продольная деформация левого предсердия в фазу наполнения (сокращения)

показателей и сопутствующей терапии (табл. 1 и 2). Увеличение размеров ЛП выявили у 17 (56,6%) и 14 (46,6%) больных 1-й и 2-й групп, соответственно, иОЛП – у 25 (83,3%) и 21 (70,0%), снижение показателей глобальной деформации ЛП – у 26 (86,6%) и 25 (83,3%). У всех включенных в исследование пациентов имелись признаки нарушения диастолической функции ЛЖ в виде нарушения релаксации у 54 (90,0%) или псевдонормализации у 6 (10)%).

Отмечалась достоверная обратная корреляционная связь между передне-задним размером ЛП и глобальной деформацией ЛП как в фазу сокращения (r=-0,6, p=0,0001), так и в фазу наполнения (r=-0,5, p=0,001). Показатели деформации ЛП в фазы сокращения и наполнения обратно коррелировали с максимальным объемом (r=-0,4, p=0,01 и r=-0,4, p=0,009, соответственно) и иОЛП (r=-0,3, p=0,04 и r=-0,4, p=0,003). Имелась прямая связь показателей деформации ЛП в фазу сокращения с волной A (r=0,4, p=0,001) и обратная – с E/A (r=-0,3, p=0,01), КДР (r=-0,7, p=0,00001), КСР (r=-0,4, p=0,004), КСО (r=-0,5, p=0,001), ИММЛЖ (r=-0,4, p=0,008), а в фазу наполнения – с ТМЖП (r=-0,5, p=0,0001), ТЗСЛЖ (r=-0,4, p=0,002), ИММЛЖ (r=-0,3, p=0,02). Продольная глобальная деформация ЛЖ прямо коррелировала с деформацией ЛП в фазу наполнения (r=0,4, p=0,01). Также отмечалась сильная прямая корреляционная связь между передне-задним размером ЛП и иОЛП (r=0,5, p=0,001).

иОЛП был нормальным лишь у 3 (9,7%) из 31 пациента с передне-задним размером ЛП более 4 см и увеличен у 18 (62,1%) из 29 больных с нормальным значением этого показателя. Пациенты с нормальным передне-задним размером ЛП, но увеличенным иОЛП по сравнению с больными без изменений этих показателей характеризовались более значительным снижением параметров глобальной продольной деформации ЛП (13,5±2,9 и 17,1±3,9%, соответственно, в фазу наполнения, p=0,035; 13,0±2,7 и 16,8±3,2% в фазу сокращения, p=0,038), а также более высокой частотой сердечных сокращений (69,0±7,1 и 63,0±6,6 в минуту; p=0,045).

У больных с редкими и частыми (более одного раза в 2 месяца) рецидивами ФП передне-задний размер и объем ЛП и все показатели диастолической функции ЛЖ были сопоставимыми, однако у пациентов с частыми рецидивами ФП был достоверно выше иОЛП (45,0±9,8 и 37,1±5,8 мл/м^2, p=0,045) и имелись более выраженные нарушения глобальной деформации ЛП в фазу наполнения (12,3±3,2 и 16,2±3,5%, p=0,042),

Частота рецидивов ФП при трехмесячной терапии амиодароном уменьшилась с 2,2 до 0,9 в месяц (p=0,03), а в группе соталола – с 2,0 до 1,1 в месяц (p=0,04). Полный ААЭ был достигнут у 35 (58,3%) из 60 больных, в остальных случаях он был частичным. В обеих группах отмечено достоверное уменьшение передне-заднего размера ЛП, объема ЛП, иОЛП и улучшение продольной деформации ЛП, а также значимое улучшение диастолической функции ЛЖ. При оценке глобальной деформации ЛП наблюдалось достоверное ее увеличение в обе фазы (PALSr и PALSs) как в группе амиодарона, так и в группе соталола. Динамика большинства показателей, отражающих структурно-функциональные особенности ЛП и диастолическую функцию ЛЖ, при различной эффективности антиаритмической терапии была в основном сходной (табл. 3). Вместе с тем статистически значимыми положительные изменения параметров диастолической функции ЛЖ и деформации ЛП в фазы наполнения и сокращения были только у пациентов, у которых удалось достичь полного ААЭ.

Оценка зависимости эффективности антиаритмических препаратов от исходного морфо-функционального состояния ЛП (рис. 1) показала, что частота достижения полного ААЭ в группах пациентов с нормальными передне-задним размером ЛП (n=12, 69%) и иОЛП (n=9, 65%) была несколько выше, чем в группах сравнения (n=15, 48,4% и n=26, 56,5%, соответственно), но эти различия не достигли статистической значимости (p=0,1 и p=0,6). В то же время зависимость эффективности ААП от исходного значения глобальной деформации ЛП была более очевидной. Так, в группе

papers1_Layout 1 06.03.15 19:30 Page 41

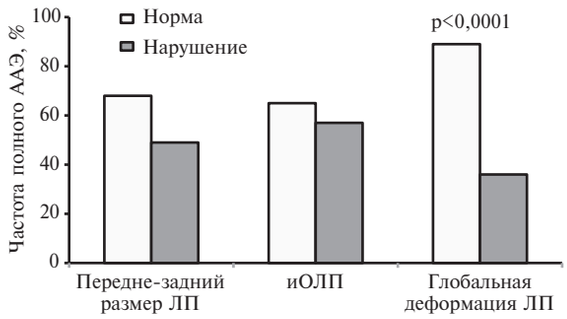

Рис. 1. Зависимость частоты достижения полного антиаритмического эффекта от морфо-функциональных параметров левого предсердия. ПЗР ЛП – передне-задний размер ЛП (норма ⩽4.0 см), иОЛП – индекс объема ЛП (норма ⩽28 мл/м²), ГДЛП – глобальная деформация ЛП (норма ⩾14%)

пациентов с умеренным снижением этого параметра полный ААЭ был достигнут в 23 (88,5%) случаях, а при выраженном снижении – лишь в 12 (35,3%, p<0,0001).

Частота рецидивов ФП на фоне приема антиаритмических препаратов у пациентов с нормальными показателями ЛП была достоверно ниже, чем у пациентов с измененными показателями: передне-задний размер ЛП – 0,67±0,06 и 1,26±0,10, соответственно (p=0,038), иОЛП – 0,85±0,07 и 1,69±0,10 (p=0,032), глобальная деформация ЛП – 0,72±0,07 и 1,35±0,18 (p=0,039).

Обсуждение

ФП чаще всего ассоциируется с артериальной гипертонией и ИБС [8]. Полагают, что при этих заболеваниях формируется субстрат для развития ФП в виде фиброза, гипертрофии и апоптоза миокарда предсердий, что сопровождается изменением их электрофизиологических свойств [9]. Основным признаком структурного ремоделирования ЛП является его дилатация, которая позволяет предсказать не только развитие ФП [10], но и инсульта [11], ХСН и смерти от любых причин [3,12]. В результате прогрессирующего ремоделирования ЛП приобретает сферическую форму, поэтому использование его линейного размера может не в полной мере отражать степень этих изменений. Действительно, в нашем исследовании при наличии прямой корреляционной связи между передне-задним размером ЛП и иОЛП более чем у половины (62,1%) больных с нормальным линейным размером ЛП выявлено увеличение иОЛП. Именно поэтому в исследованиях последних лет иОЛП рассматривается как более важный маркер структурного ремоделирования ЛП, чем передне-задний размер ЛП [15,24,25]. В нашем исследовании иОЛП превышал норму более чем у 3/4 больных, что соответствует результатам других исследований [13,14]. Так, в исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 [15], в котором изучалось клинико-прогностическое значение эхокардиографических показателей у больных с различными формами ФП, увеличение иОЛП было отмечено в 64% случаев при меньшей, чем в нашей работе доле пациентов с ИБС (37%).

Широкая распространенность структурного ремоделирования ЛП при ФП у больных с ИБС в определенной степени затрудняет использование иОЛП для стратификации риска тромбоэмболических осложнений и выбора тактики противоаритмических мероприятий [13,14]. В связи с этим ведется поиск дополнительных предикторов, прежде всего, среди показателей сократительного ремоделирования, так как некоторые авторы связывают его особенности с различиями в тяжести течения ФП и эффективности антиаритмических препаратов при сопоставимых размерах ЛП, а также одинаковый риск инсульта при различных формах ФП [15, 17-23].

Одним из перспективных показателей считают степень деформации ЛП [16,26]. Сокращение мышцы приводит к ее утолщению в поперечном и укорочению в продольном направлении. Совокупность этих изменений в различных направлениях и представляет собой функциональную деформацию. Деформация является количественной мерой сократимости сердечной мышцы, в том числе ее отдельных участков. Последнее в аспекте обсуждаемой проблемы имеет особое значение, так как представляет дополнительную информацию о степени неоднородности сокращения, обусловленной выраженностью и распространенностью миокардиального фиброза [26].

Нами проанализирована связь глобальной деформации ЛП с другими структурно-функциональными параметрами сердца, тяжестью ФП и эффективностью антиаритмической терапии. Глобальная деформация ЛП была снижена (менее 20%) у всех пациентов, что совпадает с данными исследования G.Dell'Era и соавт. [27], в котором среднее значение этого показателя у пациентов с устойчивой ФП составляло 11,4±5,2%, а спустя месяц после кардиоверсии – 17,2±7,5%. Как и ожидалось, выявлена обратная связь между глобальной деформацией ЛП и передне-задним размером ЛП, максимальным объемом ЛП, иОЛП, показателями диастолической функции, а также параметрами ремоделирования ЛЖ. При этом обращал на себя внимание весьма умеренный характер такой связи с иОЛП (r=-0,3, p=0,04), что свидетельствует о возможности разнообразия в сочетании изменений этих показателей. Так, у 3 (21,4%) из 14 пациентов с нормальным иОЛП имело место выраженное снижение глобальной деформации ЛП, что согласуется с результатами ENGAGE AF-TIMI 48 [15], в котором у 19% больных с ФП имелось снижение фракции выброса ЛП несмотря на нормальные значения иОЛП. По-видимому, именно у такой категории пациентов, имеющих 1 балл по шкале CHA_2DS_2-VASc, можно извлечь большую выгоду от назначения антикоагулянтов, чем у больных с аналогичным риском инсульта и нормальными структурно-функциональными показателями ЛП [28-30].

Полученные нами данные о более выраженном структурно-функциональном ремоделировании в виде достоверно худших значений иОЛП и деформации ЛП

papers1_Layout 1 06.03.15 19:30 Page 42

у пациентов с частыми рецидивами ФП косвенно свидетельствуют и о возможности использования этих показателей для выбора тактики антиаритмических мероприятий. С таким предположением отчасти согласуются результаты оценки влияния амиодарона и соталола на морфо-функциональные показатели сердца.

Эффекты антиаритмических препаратов оценивали за период от 10 дней до 3 месяцев от начала их приема. Выбор начальной точки отсчета определялся двумя обстоятельствами – необходимостью минимизировать различия фармакодинамических свойств амиодарона и соталола, а также, по возможности, уменьшить вклад известного положительного влияния кардиоверсии на структуру и функцию миокарда предсердий и желудочков [15,31,32]. При сопоставимом уменьшении частоты рецидивов ФП амиодарон и соталол оказали сходное положительное влияние на структурно-функциональные показатели ЛП и диастолическую функцию ЛЖ. Уменьшение размеров ЛП и увеличение степени глобальной деформации, отражающее улучшение сократимости миокарда ЛП, по-видимому, связаны со способностью изучаемых антиаритмических препаратов улучшать диастолическую функцию ЛЖ [33], а также с увеличением межприступного интервала и связанного с ним преобладания синусового ритма. В экспериментальном исследовании K.Ashikaga и соавт. [34] при устойчивой ФП у собак в течение 4 недель амиодарон предотвращал развитие не только электрофизиологического ремоделирования, но и интерстициального фиброза. Нам не удалось выявить различий эффектов сравниваемых антиаритмических препаратов на показатели деформации ЛП, которые могут отражать выраженность фиброза ЛП [15,16], что, возможно, связано с относительно небольшой длительностью наблюдения за пациентами с преимущественно синусовым ритмом.

О связи положительных изменений параметров деформации ЛП и диастолической функции ЛЖ с эффективностью антиаритмических препаратов свидетельствует статистически значимое их изменение только в группе пациентов, у которых в течение всего срока наблюдения не было рецидивов ФП. При этом динамика структурных показателей была практически одинаковой в группах больных с полным и частичным ААЭ. Можно предположить, что показатели сократительного ремоделирования связаны с электрофизиологическими нарушениями при ФП более тесно, чем параметры структурной перестройки ЛП. Подтверждением этой гипотезы могут служить результаты оценки зависимости эффективности антиаритмических препаратов от исходных показателей морфо-функционального состояния ЛП. Так, частота рецидивов ФП на фоне приема антиаритмических средств была достоверно и сопоставимо ниже в группах пациентов с исходно нормальными значениями передне-заднего размера ЛП, иОЛП и лучшими показателями деформации ЛП, чем у больных со структурно-функциональным ремоделированием ЛП. В то же время, различия в частоте достижения полного ААЭ наблюдались только между группами пациентов с умеренными и выраженными нарушениями деформации ЛП (88,5 и 35,3%, соответственно; $p<0,0001$) и отсутствовали между группами больных с нормальными и увеличенными размерами ЛП.

Заключение

При подтверждении полученных нами данных в более крупных проспективных исследованиях показатели глобальной деформации ЛП могут быть использованы не только в качестве маркеров фиброза и сократительного ремоделирования ЛП у больных с ФП, но и как более тонкий инструмент прогнозирования тромбоэмболических осложнений и эффективности антиаритмических препаратов, чем размеры и объемные показатели ЛП.

1. Чазова И.Е., Дмитриев В.В., Толпыгина Н.Г. и др. Структурно-функциональные изменения миокарда при артериальной гипертонии и их прогностическое значение. Тер архив 2002;9:17–9.
2. Wolf P, Benjamin EJ, Belanger AJ, et al. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: the Framingham Study. Am Heart J 1996;131:790–5.
3. Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1,655 older men and women. Mayo Clin Proc 2001;76:467–75.
4. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. J Am Coll Cardiol 2006;47:2357–63.
5. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. Am J Cardiol 2002;90:1284–9.
6. Stamenkovic R, Pavlovic M. The size of the left atrium in patients with paroxysmal atrial fibrillation and arterial hypertension. Acta Medica Medianae 2008;47(3):9–14.
7. Shaikh AY, Mann A, Khan UA, et al. Speckle echocardiographic left atrial strain and stiffness index as predictors of maintenance of sinus rhythm after cardioversion for atrial fibrillation: a prospective study. Cardiovasc Ultrasound 2012;10: 48–56.
8. Go O, Rosendorff C. Hypertension and atrial fibrillation. Curr Cardiol Rep 2009;6:430–5.
9. Korantzopoulos P, Kolletis T, Siogas K, Goudevenos J. Atrial fibrillation and electrical remodeling: the potential role on inflammation and oxidative stress. Int J Cardiol 2003;91:75–9.
10. Barıs A, Emre AR, Murathan K, et al. The significance of the left atrial volume index in cardioversion success and its relationship with recurrence in patients with nonvalvular atrial fibrillation subjected to electrical cardioversion: a study on diagnostic accuracy. Anadolu Kardiyol Derg 2013;13: 18–25.
11. Atrial fibrillation investigators. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from three clinical trials. Arch Intern Med 1998;158:1316–20.
12. Sabharwal N, Cemin R, Rajan K, et al. Usefulness of left atrial volume as a predictor of mortality in patients with ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2004;94:760–3.
13. Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW, et al. Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: an echocardiographic study. Stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Am Heart J 1999;137:494–9.
14. Olshansky B, Heller EN, Mitchell LB, et al. Are transthoracic echocardiographic parameters associated with atrial fibrillation recurrence or stroke? Results from the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. J Am Coll Cardiol 2005;45:2026–33.
15. Gupta DK, Shah AM, Giugliano RP, et al. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48. Eur Heart J 2014;35(22):1457–65.
16. Kojima T, Kawasaki M, Tanaka R, et al. Left atrial global and regional function in patients with paroxysmal atrial fibrillation has already been impaired before enlargement of left atrium: velocity vector imaging echocardiography study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2012;13:227–34.
17. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation 2006;114:257–354.
18. Atrial fibrillation investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994;154:1449–57.
19. Flaker G, Ezekowitz M, Yusuf S, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared to warfarin in patients with paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation: results from the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) study. J Am Coll Cardiol 2012;59:854–5.
20. Banerjee A, Taillandier S, Olesen JB, et al. Pattern of atrial fibrillation and risk of outcomes: The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. Int J Cardiol 2013;167:2682–7.
21. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J, et al. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. J Am Coll Cardiol

papers1_Layout 1 06.03.15 19:30 Page 43

2007;50:2156–61.
22. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J Am Coll Cardiol 2000;35:183–7.
23. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. N Engl J Med 1990; 323:1505–11.
24. Gupta S, Matulevicius SA, Ayers CR, et al. Left atrial structure and function and clinical outcomes in the general population. Eur Heart J 2013;34:278–85.
25. Abhayaratna WP, Fatema K, Barnes ME, et al. Left atrial reservoir function as a potent marker for first atrial fibrillation or flutter in persons > or = 65 years of age. Am J Cardiol 2008;101:1626–9.
26. Kuppahally SS, Akoum N, Burgon NS, et al. Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. Circ Cardiovasc Imaging 2010;3:231–9.
27. Dell'Era G, Rondano E, Franchi E, Marino PN.. Atrial asynchrony and function before and after electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation. Eur J Echocardiogr 2010;11:577–83.
28. Shih JY, Tsai WC, Huang YY, et al. Association of decreased left atrial strain and strain rate with stroke in chronic atrial fibrillation. J Am Soc Echocardiogr 2011;24:513–9.
29. Park JH, Joung B, Son NH, et al. The electroanatomical remodelling of the left atrium is related to CHADS2/CHA2DS2VASc score and event sof stroke in patients with atrial fibrillation. Europace 2011;13:1541–9.
30. Blume GG, McLeod CJ, Barnes ME, et al. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. Eur J Echocardiogr 2011;12:421–30.
31. Manning WJ, Leeman DE, Gotch PJ, Come PC. Pulsed Doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 1989;13:617–23.
32. Henein M, Zhao Y, Henein MY, Lindqvist P. Disturbed left atrial mechanical function in paroxysmal atrial fibrillation: a speckle tracking study. Int J Cardiol 2012;155: 437–41.
33. Anastasiou-Nana M, Mazari Z, Terrovitis J, et al. Effectiveness of amiodarone therapy in patients with severe congestive heart failure and intolerance to metoprolol. Am J Cardiol 2002;90:1017–19.
34. Ashikaga K, et al. Effects of amiodarone on electrical and structural remodeling induced in a canine rapid pacing-induced persistent atrial fibrillation model. Eur J Pharmacol 2006;536(1-2):148–53.

Effects of amiodarone and sotalol on morphofunctional parameters of the left atrium in coronary artery disease patients with recurrent atrial fibrillation

A.A. Yusupov, G.K. Kiyakbaev, A.A.Shavarov, V.S. Moiseev

The severity of atrial fibrillation (AF) and the effectiveness of antiarrhythmic therapy depend on the degree of the left atrium (LA) structural changes and left ventricle (LV) diastolic dysfunction. However, the effect of class III anti-arrhythmic drugs (AAD) on structural and functional parameters of the LA and LV in patients with recurrent AF remains unclear.

Aim. To evaluate the effects of amiodarone and sotalol on structural and functional changes in the LA and diastolic function of the LV in coronary artery disease (CAD) patients with recurrent AF.

Materials and Methods. The study included 60 patients with stable CAD and paroxysmal or persistent AF who were randomized into two regimens of 3 month antiarrhythmic therapy. The first group (n=30) received 200 mg amiodarone (A) plus 100 mg metoprolol (M) daily, the second one (n=30) received 160 mg sotalol (S) daily. Concomitant therapy was comparable in both groups. To assess LV diastolic dysfunction, Doppler patterns of early filling peak velocity (E), atrial peak velocity (A), E/E' ratio, deceleration time (DT), isovolumic relaxation time (IVRT), LA volume index (LAVI) and global deformation of the LV were measured.

Results. Most parameters, which reflected structural and functional characteristics of the LV and LV diastolic function, changed similarly in groups of patients with different effects of AAD. However, statistically significant positive changes in the parameters of the LV diastolic function and LV deformation in contraction and filling phases were found only in the patients who achieved complete antiarrhythmic effect.

Conclusion. If larger prospective trials will confirm this data, parameters of the LV global deformation and diastolic dysfunction can be used not only as LV fibrosis and contractile remodeling markers in patients with AF, but also as a more sensitive tool to predict thromboembolic complications and effectiveness of AAD than the dimensions and volume indices of the LV.

Key words. *Atrial fibrillation, amiodarone, sotalol, diastolic dysfunction.*

Clin Pharmacol Ther. 2015, 24 (1), 38-43.

papers1_Layout 1 06.03.15 19:30 Page 44

Эффективность лечения больных бронхиальной астмой с использованием антилейкотриенового препарата монтелукаст

В.Р. Межебовский

ГБОУ ВПО "Оренбургский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Цель. Изучение эффективности монтелукаста в комплексной плановой терапии бронхиальной астмы среднетяжелого течения.

Материал и методы. В рандомизированное, проспективное, контролируемое, 3-месячное исследование в параллельных группах были включены 30 взрослых мужчин и женщин в возрасте от 20 до 60 лет со среднетяжелой бронхиальной астмой смешанной этиологии. Пациенты основной группы (n=15) получали монтелукаст в дозе 10 мг один раз в сутки в сочетании со стандартными антиастматическими средствами, пациенты группы сравнения (n=15) – только стандартные препараты. Критериями оценки эффективности лечения были частота обострений бронхиальной астмы в течение трех месяцев, продолжительность межприступного периода и суточные колебания пиковой скорости выдоха (ПСВ).

Результаты. Во время наблюдения одна пациентка основной группы была исключена из исследования в связи с появлением диспепсии. Все остальные больные завершили исследование. Хотя доля пациентов, у которых наблюдались обострения бронхиальной астмы, достоверно не отличалась между основной и контрольной группами (50,0 и 73,3%, соответственно), частота обострений в течение 3 месяцев была достоверно ниже при лечении монтелукастом. Кроме того, в основной группе выявили достоверное увеличение длительности межприступного периода с 1,3±0,4 до 2,6±0,6 мес ($p<0,05$). Суточные колебания ПСВ в основной группе достоверно снизились с 32,5±15,3 до 15,5±10,5% ($p<0,05$) и не изменились в группе сравнения (35,5±15,5 и 38,8±11,5%).

Заключение. Применение монтелукаста в качестве дополнительной терапии у взрослых больных бронхиальной астмой среднетяжелого течения приводит к уменьшению частоты обострений заболевания, увеличению продолжительности межприступного периода и снижению суточных колебаний ПСВ.

Ключевые слова. *Бронхиальная астма, лечение, антилейкотриеновые препараты, монтелукаст.*

Клин. фармакол. тер., 2015, 24 (1), 44-46.

В настоящее время продолжается поиск принципиально новых эффективных подходов к лечению больных бронхиальной астмой, что обусловлено недостаточной эффективностью существующих на сегодня методов терапии этого заболевания [1]. Антилейкотриеновые препараты начали применять для лечения бронхиальной астмы в конце 90-х годов [2-6]. Было создано 4 группы антагонистов лейкотриенов, которые ингибируют 5-липооксигеназу или белок, связывающийся с арахидоновой кислотой, или блокируют рецепторы лейкотриенов классов C4, D4 и E4. Несмотря на целый ряд достоинств, до последнего времени они позиционировались как препараты с неопределенным местом в терапии бронхиальной астмы и относительно невысокой эффективностью. В настоящее время антилейкотриеновые препараты считают альтернативой низким дозам ингаляционных кортикостероидов у больных с легкой интермиттирующей или персистирующей формами бронхиальной астмы, а также как средство дополнительной терапии у больных со среднетяжелым течением астмы [1].

Основанием для проведения данного исследования стало утверждение о том, что болеют бронхиальной астмой в разных климатических регионах по-разному [7,8]. Оренбургская область отличается евроазиатским расположением и большой протяженностью территории в направлении запад–восток (700 км), резко континентальным климатом (перепады суточной температуры достигают 8-10°C, годовой – от -40°C зимой до +38°C летом), высокой запыленностью окружающей среды, что определяет клиническое значение оценки эффективности антиастматической терапии. В качестве антилейкотриенового препарата применяли монтелукаст (Синглон, "Гедеон Рихтер", Венгрия) в таблетках по 10 мг, который назначают один раз в сутки.

Целью исследования было изучение эффективности монтелукаста в комплексной плановой терапии бронхиальной астмы среднетяжелого течения.

Материал и методы

В рандомизированное, проспективное, контролируемое, 3-месячное исследование в параллельных группах были включены 30 взрослых мужчин и женщин, страдающих бронхиальной астмой, которую диагностировали в соответствии с международной классификацией (GINA, 2010). Критериями включения были возраст от 20 до 60 лет, смешанная этиология бронхиальной астмы, среднетяжелое течение заболевания, обострения преимущественно в теплое время года (лето – начало осени), отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний и обострения бронхиальной астмы в начале исследования. Выбор пациентов, заболевание у которых отличалось склонностью к обострениям преиму-

Адрес: 460000, Оренбург, Советская ул., 6

papers1_Layout 1 06.03.15 19:30 Page 45

щественно в теплое время года, объяснялся тем, что исследование проводилось в летние месяцы.

Пациенты были распределены методом случайной выборки (метод “слепых” конвертов) на основную группу (n=15) и группу сравнения (n=15). Все больные получали стандартную антиастматическую терапию, включавшую в себя комбинированные ингаляционные препараты (кортикостероид в сочетании с длительно действующим бронходилататором) и мукорегуляторы (Мукалтин, Амброксол или Лазолван). Больным основной группы был дополнительно назначен монтелукаст (Синглон) в дозе 10 мг один раз в сутки.

Во время вводного периода длительностью 5 дней у пациентов обеих групп оценивали клиническое состояние, определяли показатели функции внешнего дыхания методом стандартной спирометрии с оценкой составляющих кривой “поток-объем” (однократно) и показатели пикфлоуметрии два раза в сутки (утром и вечером) в течение всех 5 дней. В процессе наблюдения всех больных один раз в 5 дней осматривал пульмонолог, который оценивал клиническое состояние пациентов и определял показатели пикфлоуметрии. В конце исследования повторно определяли показатели функции внешнего дыхания методом спирометрии и показатели пикфлоуметрии.

Критериями оценки эффективности лечения были частота обострений бронхиальной астмы в течение трех месяцев (июнь-июль-август), продолжительность межприступного периода и суточные колебания пиковой скорости выдоха (ПСВ) – отношение ПСВ, измеренной утром, к ее значению, измеренному в вечернее время (в %).

Результаты

Пациенты двух групп существенно не отличались по полу и возрасту (табл. 1). В обеих группах преобладали женщины (66,6% и 73,3% в основной группе и группе сравнения, соответственно). Более половины больных были в возрасте 31-40 лет (53,3% и 60,0%). Во время наблюдения одна пациентка основной группы была исключена из исследования в связи с появлением диспепсии, которую она связала с приемом монтелукаста. Все остальные больные завершили исследование.

Частота обострений бронхиальной астмы у больных двух групп представлена на рис. 1. Хотя доля пациентов, у которых наблюдались обострения бронхиальной астмы, достоверно не отличалась между двумя группами (50,0 и 73,3%, соответственно), частота обострений в течение 3 месяцев была достоверно ниже при лечении монтелукастом. Кроме того, в основной группе выявили достоверное увеличение длительности межприступного периода с 1,3±0,4 мес до 2,6±0,6 мес ($p<0,05$).

Суточные колебания ПСВ в основной группе снизились с 32,5±15,3% до 15,5±10,5% ($p<0,05$) и не изменились в группе сравнения (35,5±15,5% и 38,8±11,5%).

ТАБЛИЦА 1. Распределение больных двух групп по полу и возрасту, n (%)

	Основная группа (n=15)	Группа сравнения (n=15)
Пол		
Мужчины	5 (33,3)	4 (26,7)
Женщины	10 (66,6)	11 (73,3)
Возраст, лет		
20-30	3 (20,0)	2 (13,3)
31-40	8 (53,3)	9 (60,0)
41-60	4 (26,7)	4 (26,7)

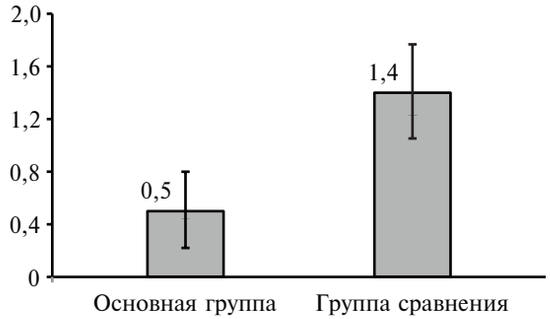

Рис. 1. Частота обострений бронхиальной астмы в двух группах в течение 3 месяцев наблюдения

Обсуждение

Основанием для проведения данного исследования явилось положение, согласно которому антилейкотриеновые препараты в качестве дополнительной терапии способны уменьшать частоту обострений бронхиальной астмы при нетяжелых ее формах, и стремление определить их эффективность в условиях неблагоприятного, резко континентального климата Южного Урала. Исследование проводили у пациентов, заболевание у которых обострялось преимущественно в летне-осенний период года. Антилейкотриеновый препарат монтелукаст (Синглон) добавляли к стандартной антиастматической терапии больных в периоде вне обострения. Одновременно учитывали значение показателей внешнего дыхания, частоту обострений бронхиальной астмы и показатели пикфлоуметрии до и после 3-месячного курса терапии.

Мы не выявили статистически достоверного уменьшения доли больных, у которых в периоде наблюдения возникали обострения бронхиальной астмы. Скорее всего, это объясняется малым числом наблюдений. Вместе с тем, существенно уменьшилась частота обострений заболевания и одновременно увеличилась продолжительность межприступного периода. В целом, антилейкотриеновый препарат монтелукаст (Синглон) выполнял свою задачу предупреждения обострений бронхиальной астмы, по крайней мере у больных со среднетяжелым течением заболевания, что соответствует данным других авторов [2].

Мы не ставили целью оценить эффективность антилейкотриенов в периоде обострений бронхиальной астмы, а также при тяжелом ее течении, что должно быть предметом самостоятельного исследования.

Выводы

1. Использование монтелукаста (Синглон) в дозе 10 мг/сут в качестве дополнительной терапии у взрослых больных среднетяжелой бронхиальной астмой позволяет уменьшить частоту обострений заболевания и увеличить продолжительность межприступного периода.

papers1_Layout 1 06.03.15 19:30 Page 46

2. Лечение монтелукастом (Синглон) приводит к повышению устойчивости вентиляции легких в виде уменьшения суточных колебаний пиковой скорости выдоха.

1. GINA 2011 (Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы). М: РРО, 2012.
2. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, et al. Montelucast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomized, comparative trial. BMJ 2003;327(7420);891.
3. Bleecker ER, Welch MJ, Weinstein SF, Kalberg C, Johnson M, Edwards R, et al. Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafirlukast in the treatment of persistent asthma. J Allergy Clin Immunol 2000;105(6 Pt 1):1123-9.
4. Deykin A, Wechsler ME, Boushey HA, Chinchilli VM, Kunselman SJ, Craig TJ, et al. Combination therapy with a long-acting beta-agonist and a leukotriene antagonist in moderate asthma. Am J Respir Crit Care Med 2007;175(3):228-34.
5. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, Perpina M, Sanchis J, Sobradillo V, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. Thorax 2003;58(3);204-10.
6. Virchow JC, Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med 2000;162 (2 Pt. 1);578-85.
7. Биличенко Т.Н. Эпидемиология бронхиальной астмы. В кн.: Бронхиальная астма. Под ред. А.Г.Чучалина. М.: Медицина, 1997.
8. Anto JM, Sunyer J. Epidemiologic studies of asthma epidemics in Barcelona. Chest 1990;98 (5):185S–90S.

Efficacy of antileucotriene therapy with montelucast in patients with bronchial asthma

V.R. Mezhebovsky

Aim. To evaluate the efficacy of montelucast in moderately severe bronchial asthma.

Material and methods. We enrolled in a randomised, prospective, controlled, parallel trial 30 patients (males and females of 20 to 60 years of age) with moderately severe bronchial asthma. Fifteen patients in the study group were treated with montelucast 10 mg once daily in combination with standard antiasthmatic medications while 15 patients in the control group received only standard therapy. Duration of treatment and follow-up was 3 months. Criteria of efficacy included the number of exacerbations during 3 months, the duration of symptom-free interval and daily fluctuations in peak expiratory flow (PEF).

Results. One patients discontinued montelucast due to dyspepsia. All other patients in the two groups completed the study. The percent of patients with exacerbations of bronchial asthma did not differ significantly between the two groups (50.0% and 73.3%, respectively) while the rate of exacerbation and the duration of symptom-free interval were significantly lower in the montelucast group. The daily fluctuations in PEF dicreased significantly in the study group (from 32.5±15.3 to 15.5±10.5%; $p<0,05$) and did not change in the control group (35.5±15.5% и 38.8±11.5%).

Conclusion. The treatment with montelucast in patients with moderately severe bronchial asthma decreased significantly the rate of exacerbations and daily fluctuations in PEF and increased the duration of symptom-free interval.

Key words. *Bronchial ashtma, antileucotrienes, montelucast, treatment.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2015, 24 (1), 44-46.

thromb1_Layout 1 06.03.15 19:32 Page 48

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Венозные тромбоэмболические осложнения при АНЦА-ассоциированных васкулитах

Е.А. Макаров,[1] С.В. Моисеев,[1,2] Л.А. Стрижаков[1], П.И.Новиков[1]

[1] Кафедра внутренних болезней ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова,
[2] Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

При АНЦА-ассоциированных васкулитах повышен риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), которые чаще развиваются в активную фазу заболевания. Ключевую роль в патогенезе ВТЭО играет воспаление. Подавление активности АНЦА-ассоциированного васкулита на фоне эффективной иммуносупрессивной терапии приводит к снижению риска тромботических осложнений. Алгоритмы диагностики и/или профилактики ВТЭО при системных васкулитах или других иммуновоспалительных заболеваниях не разработаны. В связи с этим целесообразность антитромботической профилактики у больных активным системным васкулитом следует определять индивидуально с учетом наличия дополнительных факторов риска.

Ключевые слова. *АНЦА-ассоциированные васкулиты, венозные тромбоэмболические осложнения, лечение, профилактика.*

Клин. фармакол. тер., 2015, 24 (1), 48-54.

Системные васкулиты, ассоциированные с антителами к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), включают в себя гранулематоз с полиангиитом (Вегенера; ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА) [1-3]. Отличительный лабораторный признак всех трех системных васкулитов – наличие АНЦА в сыворотке, хотя они определяются не у всех пациентов и встречаются при других заболеваниях [4]. В соответствии с определением, принятым на международной конференции в Чапел-Хилле (США) [5,6], АНЦА-ассоциированный васкулит – это некротизирующий васкулит с преимущественным поражением мелких сосудов. При МПА воспалительные изменения определяются практически исключительно в стенке сосудов, прежде всего, почек и легких, в то время как при ГПА и ЭГПА наблюдаются не только признаки васкулита, но и некротизирующее гранулематозное воспаление окружающей ткани. Благодаря современной иммуносупрессивной терапии прогноз у больных АНЦА-ассоциированными васкулитами значительно улучшился [7]. Однако одновременно со снижением смертности от легочного кровотечения или хронической почечной недостаточности значительно возросла роль других факторов, определяющих краткосрочный и отдаленный прогноз, в том числе осложнений иммуносупрессивной терапии, сердечно-сосудистых заболеваний и венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [8,9]. Важную роль в развитии тромбоза играет воспаление, поэтому ВТЭО могут служить маркером обострения или сохраняющейся активности системного васкулита [10].

Адрес: Москва, 119435, Россолимо ул., 11/5

Частота венозных тромбоэмболических осложнений при АНЦА-ассоциированных васкулитах

Риск развития ВТЭО в той или иной степени повышен при всех воспалительных ревматических заболеваниях. J.Lee и J.Pope провели мета-анализ 25 исследований, в которых изучалась частота развития тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у больных ревматоидным артритом, системными васкулитами и заболеваниями соединительной ткани [11]. В 10 исследованиях более чем у 5 млн больных ревматоидным артритом она составила 2,18% и была в 2,23 раза выше, чем в контрольных группах пациентов, подобранных по возрасту и полу. Самым высоким риск развития ВТЭО был у больных системной красной волчанкой (7,29%) и АНЦА-ассоциирО-

thromb1_Layout 1 06.03.15 19:32 Page 49

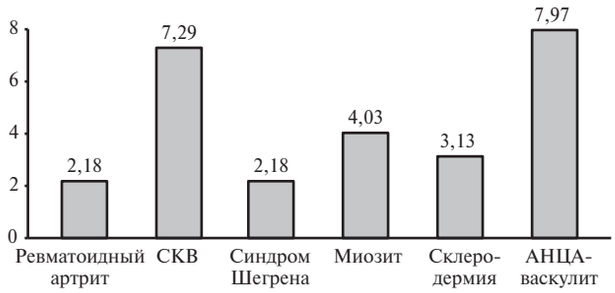

Рис. 1. Кумулятивная частота (%) ВТЭО в исследованиях у больных с ревматическими заболеваниями [11]

ванными васкулитами (7,97%) (рис. 1).

Впервые повышение риска развития ВТЭО при АНЦА-ассоциированном васкулите было показано в исследовании WGET, в котором изучалась эффективность этанерцепта у больных ГПА [12]. В течение в среднем 27 месяцев развитие ТГВ и/или ТЭЛА наблюдали у 16 (9,5%) из 167 больных без ВТЭО в анамнезе. Частота развития ВТЭО составила 7,0 на 100 пациенто-лет и значительно превышала соответствующий показатель в общей популяции (0,3 на 100 пациенто-лет) [13]. Большинство ВТЭО развивались на фоне активности болезни.

В 2006 году S.Weidner и соавт. ретроспективно проанализировали риск развития ВТЭО у 105 больных АНЦА-ассоциированными васкулитами [14]. ВТЭО были зарегистрированы у 13 (12,4%) больных вскоре после установления диагноза (у 13) или на фоне рецидива васкулита (у 1). Частота их развития составила 4,3 на 100 пациенто-лет и была несколько ниже, чем в предыдущем исследовании. В отличии от WGET, в это исследование включали больных не только с ГПА, но и МПА и локальным васкулитом с поражением почек. Исследование проводилось в нефрологическом отделении, поэтому у всех больных, включенных в него, имелось поражение почек, однако у пациентов, перенесших ВТЭО, протеинурия не достигала нефротического уровня. Кроме того, у них отсутствовали традиционные факторы риска тромбообразования, такие как злокачественные опухоли, хирургические вмешательства или травма, тромбофилии и т.п., что подтверждало вклад активного васкулита в развитие тромботических осложнений.

P.Stassen и соавт. провели аналогичное исследование у 198 больных АНЦА-ассоциированными васкулитами, в том числе ГПА, МПА и локальным васкулитом с поражением почек [15]. При средней длительности наблюдения 6,1 года у 23 пациентов было зарегистрировано 25 случаев ВТЭО. Частота их в целом была ниже (1,8 на 100 пациенто-лет), чем в предыдущих исследованиях, однако она значительно увеличивалась в период высокой активности заболевания (с 1,0 до 6,7 на 100 пациенто-лет). У больных ГПА частота ВТЭО была ниже, чем у больных МПА и локальным васкулитом с поражением почек, а у больных с АНЦА к протеиназе-3 – ниже, чем у пациентов с АНЦА к миелопероксидазе. У подавляющего большинства (80%) больных в течение 4 недель до развития ВТЭО традиционные факторы риска тромбообразования отсутствовали, или имелся только один фактор риска. У 9 больных с ВТЭО были проведены тесты для исключения тромбофилии. У 4 пациентов выявили повышение уровня фактора VIII, а у 3 из них – фактора Виллебранда. Однако волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипину у всех обследованных пациентов не определялись, а мутации, ассоциирующиеся с повышенным риском ВТЭО, отсутствовали.

В наиболее крупном исследовании, проведенном French Vasculitis Study Group [16], частота ВТЭО была ретроспективно проанализирована у 1130 больных различными некротизирующими системными васкулитами, в том числе ГПА (n=377), МПА (n=236), ЭГПА (n=232) и узелковым полиартериитом (n=285). В среднем через 5,8 месяцев после установления диагноза были зарегистрированы 83 ВТЭО. Частота их развития составила 1,58 на 100 пациенто-лет, однако, как и в исследовании P.Stassen и соавт., она увеличилась до 7,26 на 100 пациенто-лет в первые 3-6 месяцев после установления диагноза или развития рецидива. Частота ВТЭО при трех АНЦА-ассоциированных васкулитах была сходной (7,6-8,2%) и значительно превышала таковую при узелковом полиартериите (2,5%), что может указывать на роль АНЦА в патогенезе тромбообразования. Факторы риска ВТЭО у больных системными васкулитами включали в себя мужской пол, пожилой возраст, наличие ВТЭО или инсульта в анамнезе.

M.Faurschou и соавт. [17] сопоставили частоту инсульта, ТЭЛА и ТГВ у 180 больных ГПА и 3420 пациентов, подобранных по возрасту и полу. Медиана длительности наблюдения составила 7,2 года. В течение первых двух лет после установления диагноза системного васкулита частота ТЭЛА и ТГВ была значительно повышена по сравнению с таковой в контрольной группе (отношение частоты составило 25,7 [95% доверительный интервал 6,9-96,0) и 20,2 [5,1-81,0], соответственно), в то время как частота развития инсульта достоверно не отличалась от контроля (1,4 [0,3-5,7]). В более поздние сроки у больных ГПА сохранялся повышенный риск развития ТГВ (4,5 [1,7-11,8]), однако частота ТЭЛА была сопоставимой с таковой в контрольной группе (1,4 [0,6-3,3]). Около 70% ВТЭО были зарегистрированы в период активности системного васкулита.

Таким образом, результаты нескольких достаточно крупных исследований и мета-анализа подтвердили повышение риска развития ВТЭО у больных АНЦА-ассоциированными васкулитами. Все авторы отмечают более высокую частоту их в период активности системного васкулита. Развитие ВТЭО в большинстве случаев нельзя было объяснить традиционными факторами риска тромбообразования. Сходные результаты были получены в нашем ретроспективном исследовании у

thromb1_Layout 1 06.03.15 19:32 Page 50

ТАБЛИЦА 1. Характеристика больных с ВТЭО

	ГПА (n=243)	МПА (n=45)	ЭГПА (n=69)	В целом (n=357)
Тромбозы любой локализации, n (%)	20 (8,2)	3 (6,7)	7 (10,1)	30 (8,4)
Мужчины, n	11	2	3	16
Медиана возраста (диапазон), лет	51 (25-78)	49 (46-64)	53 (30-65)	52 (25-78)
Традиционные факторы риска ВТЭО*	5	1	2	8
ВТЭО:	14	2	5	21
ТГВ	12	2	5	19
ТГВ + ТЭЛА	2	0	0	2
Тромбоз других вен**	6	1	2	9
Срок развития тромбоза после установления диагноза				
Первые 6 мес	5/16	3/3	2/5	10/24
Первые 12 мес	8/16	3/3	3/5	13/24
Смерть от любой причины	0	0	0	0

Примечание: *Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, повторные внутривенные инъекции, хроническая венозная недостаточность; **орбитальная вена (2), югулярная вена (1), почечная вена (1), вена яичка (1), поверхностные вены нижних конечностей (6)

357 больных АНЦА ассоциированными васкулитами (табл. 1) [9]. В целом частота ТГВ и/или ТЭЛА составила 5,9%. Она была сопоставимой у больных ГПА (5,8%) и МПА (4,4%) и несколько выше у пациентов с ЭГПА (7,2%). Необходимо отметить, что еще у 3,0% больных АНЦА-ассоциированными васкулитами отмечались тромбозы другой локализации, в том числе поверхностных вен нижней конечностей, орбитальной вены и др.

Механизмы развития венозного тромбоза при АНЦА-ассоциированных васкулитах

Основными причинами развития венозного тромбоза считают стаз крови, гиперкоагуляцию и повреждение эндотелия, которые составляют триаду Вирхова [18]. Все эти факторы могут играть роль в патогенезе ВТЭО у больных АНЦА-ассоциированными васкулитами. Например, причиной стаза крови может быть частичная иммобилизация, которая нередко отмечается в начале болезни у больных тяжелым системным васкулитом. P.Stassen и соавт. [15] выявили недостоверное (p=0,07) увеличение частоты иммобилизации у больных АНЦА-ассоциированным васкулитом, осложнившимся ВТЭО. Воспаление ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией [19], которая усиливается при неконтролируемом течении заболевания. Кроме того, системное воспаление может способствовать усилению свертывания крови за счет нарушения баланса между про- и антикоагулянтами и подавления фибринолиза (рис. 2) [20].

Воспаление вызывает активацию свертывающей системы крови [21]. При воспалении эндотелий сосудов является одной из основных мишеней действия цитокинов, а сами эндотелиальные клетки активно участвуют в образовании ряда провоспалительных цитокинов и хемокинов (фактор некроза опухоли-α (ФНО), интерлейкин [ИЛ]-1, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, тромбоцитарный фактор роста, моноцитарно-хемотаксические белки 1 и 3) и, таким образом, поддерживают воспалительные реакции [22]. На поверхности эндотелиальных клеток экспрессируются молекулы адгезии и факторы роста, которые обеспечивают не только миграцию лейкоцитов в ткани и воспалительный ответ, но и участвуют в процессах свертывания крови. Концентрация растворимых форм P-селектина коррелирует с тромбоцитарной и эндотелиальной активностью [23]. В экспериментальных исследованиях уровень E- и P-селектинов увеличивался при остром венозном тромбозе, а ингибирование селектинов приводило к уменьшению тромбообразования [24,25]. Кроме того, воспаление оказывает прямое действие на образование фибрина за счет экспрессии тканевого фактора на эндотелиальных клетках и моноцитах, дисфункции антикоагулянтных механизмов и блокады фибринолиза. Образование тканевого фактора (с последующей активацией внешнего пути свертывания крови) при воспалении происходит, прежде всего, под влиянием

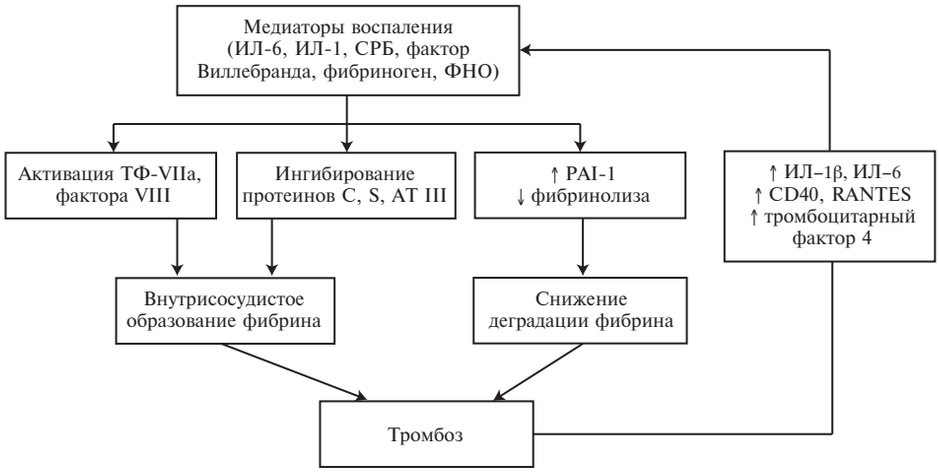

Рис. 2. Взаимосвязь иммунного воспаления и гиперкоагуляции при системных васкулитах

thromb1_Layout 1 06.03.15 19:32 Page 51

цитокинов (главным образом, ФНО-α), а также других факторов, в том числе С-реактивного белка, гипоксии и тромбина [26]. Снижение концентрации антитромбина III связано с повышенным его потреблением вследствие усиленной генерации тромбина эластазой, вырабатываемой активированными нейтрофилами [27]. Под влиянием цитокинов ухудшается синтез эндотелиальными клетками гликозаминогликанов, обеспечивающих активацию антитромбина III [28].

Провоспалительные цитокины (ИЛ-6, ФНО-α) снижают активность естественных антикоагулянтов крови (протеина С, протеина S, антитромбина III). Одновременно тканевый фактор (ТФ) связывается с фактором VIIa, что, в конечном итоге, приводит к повышенному образованию тромбина. На поверхности субэндотелиальных клеток после формирования комплекса тканевый фактор-VIIa образуется фактор Xa, который вызывает активацию тромбоцитов и факторов V, VIII, IX и XI. Кроме того, при воспалении увеличивается активность ингибитора-1 активатора плазминогена (PAI-1), что приводит к замедлению процессов фибринолиза. Внутрисосудистое образование фибрина и нарушение его деградации вызывают гиперкоагуляцию при системных васкулитах. С другой стороны, активация каскада свертывания сама по себе сопровождается высвобождением провоспалительных факторов – ИЛ-1β, ИЛ-6, CD40, группы киназ RANTES, тромбоцитарного фактора-4. Тем самым формируется замкнутый круг: воспаление – тромбоз – воспаление [29].

Определенный вклад в повышенное тромбообразование при АНЦА-ассоциированных васкулитах может вносить терапия глюкокортикостероидами. В 2013 году датскими учеными было опубликовано крупное популяционное исследование, в котором изучался риск развития ВТЭО при лечении препаратами этой группы [30]. Частота ВТЭО была выше всего в течение первых 90 дней после начала лечения, а также повышалась при увеличении кумулятивной дозы глюкококортикостероидов. Следует отметить, что риск развития ВТЭО был повышен при применении не только системных глюкокортикостероидов, но и ингаляционных. D.Stuijver и соавт. [31] в исследовании случай-контроль также выявили значительное увеличение риска развития ТЭЛА в течение первых 30 дней после начала лечения системными глюкокортикостероидами (отношение шансов 5,9). При увеличении длительности терапии риск ВТЭО постепенно снижался. Наиболее значительное увеличение риска ТЭЛА было отмечено при применении глюкокортикостероидов в более высоких дозах (30 мг преднизолона; отношение шансов 9,6). Следует отметить, что глюкокортикостероиды теоретически могут давать протективный эффект в отношении развития ВТЭО за счет подавления активности системного воспаления.

Обсуждается также роль АНЦА в патогенезе тромбозов. Было показано, что при наличии АНЦА к протеиназе-3 в крови определяются антикомплементарные PR3-антитела, которые могут блокировать превращение плазминогена в плазмин, тем самым замедляя тромболитические процессы [32,33]

Причиной ВТЭО при аутоиммунных заболеваниях может быть антифосфолипидный синдром, обусловленный образованием антител к фосфолипидам и/или фосфолипидсвязывающим белкам (кофакторам) [34-36]. Чаще всего выявляют волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипину. Последние определялись у 1-32% больных ГПА [15,37-39], но обычно в низком титре. Корреляция между развитием ВТЭО и наличием антифосфолипидных антител при АНЦА-ассоциированных васкулитах не выявлена [15].

При ЭГПА определенный вклад в развитие ВТЭО может вносить гиперэозинофилия. Продукты активации эозинофилов, в том числе тканевый фактор свертывания, главный основной белок (MBP), эозинофильный катионный белок (ECP) и эозинофильная пероксидаза (EPOx), вызывают активацию фактора X [40]. Главный основной белок и эозинофильный катионный белок ингибируют активацию фактора XII, за счет чего угнетается образование плазмина, блокируются экзогенный и эндотелиально-связанный гепарин, стимулируется выработка тромбоцитарного фактора 4, и, как следствие, происходит ингибирование тромболитических процессов. Кроме того, эозинофильная пероксидаза стимулирует продукцию тканевого фактора свертывания клетками эндотелия [41,42].

Подтверждением склонности больных АНЦА-ассоциированными васкулитами к тромбообразованию могут служить результаты исследований, авторы которых изучали различные показатели свертывания крови при этих заболеваниях. T.Ma и соавт. [43] обследовали 321 больного активным АНЦА-ассоциированным васкулитом и 78 пациентов с ремиссией системного васкулита. В активную фазу заболевания уровни D-димера, продуктов деградации фибрина и число тромбоцитов были достоверно выше, чем в ремиссию. Уровни D-димера коррелировали с СОЭ и концентрацией С-реактивного белка, а повышенные уровни D-димера ассоциировались с более высокими значениями BVAS. По данным J.Hao и соавт. [44], у больных АНЦА-ассоциированными васкулитами частота образования антител к плазминогену – ключевому компоненту фибринолитической системы – была достоверно выше, чем у здоровых людей (p=0,003), особенно в активную фазу заболевания. Уровни антител к плазминогену коррелировали с СОЭ, сывороточными уровнями креатинина и D-димера и числом клубочков с полулуниями в биоптатах почек. Таким образом, циркулирующие антитела к плазминогену ассоциировались с активностью системного васкулита и поражения почек. M.Hilhorst и соавт. [45] выявили усиление коагуляции у пациентов с ремиссией АНЦА-ассоциированного васкулита. Повышение уровня фактора VIII у обследованных больных указывало на сохранение активации и/или дисфункции эндотелия, которые могли быть причиной прокоагулянтного состояния. Возможным механизмом индукции тромбоза и воспаления при АНЦА-ассо-

thromb1_Layout 1 06.03.15 19:32 Page 52

ТАБЛИЦА 2. Шкала Уэллса для оценка вероятности острого ТГВ

Показатели	Баллы
· Злокачественная опухоль	1
· Паралич, парез или недавняя иммобилизация нижней конечности	1
· Строгий постельный режим в течение более 3 суток или обширное хирургическое вмешательство в течение последних 4 недель	1
· Болезненность по ходу глубоких вен	1
· Опухание всей нижней конечности	1
· Увеличение окружности голени >3 см по сравнению со здоровой конечностью	1
· Асимметричный отек нижней конечности	1
· Неварикозное расширение поверхностных вен	1
· Более вероятен альтернативный диагноз (киста Бейкера, целлюлит, поражение мышц, тромбоз поверхностных вен, постфлебитический синдром и др.)	-2

Примечание: 0 баллов – низкий риск, 1-2 балла – средний риск, ⩾3 баллов – высокий риск

циированных васкулитах считают образование нейтрофильных внеклеточных ловушек и микрочастиц, экспрессирующих тканевый фактор [46]

Диагностика и профилактика ВТЭО при АНЦА-ассоциированных васкулитах

Специальные алгоритмы диагностики и профилактики ВТЭО у больных системными васкулитами отсутствуют. В клинической практике целесообразность проведения исследований для диагностики ТГВ оценивают на основании клинических симптомов и факторов риска, например, с помощью шкалы Уэллса [47]. В зависимости от значения индекса по этой шкале выделяют низкую, среднюю и высокую вероятность ТГВ, которая составляет 5%, 17% и 53%, соответственно (табл. 2) [48]. Обследование обычно начинают с ультразвукового метода, чувствительность и специфичность которого при клинически выраженных тромбозах составляет 96% и 98%, соответственно [49]. При бессимптомном ТГВ чувствительность эхографии снижается до 62% [50], что объясняется меньшими размерами тромбов и отсутствием окклюзии. Однако специфичность метода остается высокой (97%) [51]. Контрастная флебография остается золотым стандартом в диагностике ТГВ, однако не может быть использована для скрининга, учитывая инвазивный характер метода и необходимость введения контрастного вещества и, соответственно, риск развития аллергических реакций и других осложнений [52]. Определение уровня D-димера обладает высокой чувствительностью (94-95%), но низкой специфичностью в диагностике ТГВ [53]. Этот показатель обычно используют для исключения диагноза ТГВ, так как нормальный уровень D-димера указывает на низкую вероятность наличия ВТЭО.

Учитывая высокий риск тромбообразования при АНЦА-ассоциированных васкулитах, теоретически можно обсуждать целесообразность скрининга ТГВ и/или “рутинной” антитромботической профилактики у таких больных. Однако в клинических исследованиях стратегии диагностики и профилактики венозных тромбозов у больных с АНЦА-ассоциированными васкулитами не изучались. В рекомендациях Британского ревматологического общества/Британской ассоциации ревматологов по лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов у взрослых указано, что в первые 3-6 месяцев после установления диагноза тромбоэмболические осложнения развиваются у 5-15% больных. Если пациент с АНЦА-ассоциированным васкулитом вынужден соблюдать постельный режим в течение длительного времени, то показана профилактика антикоагулянтами [54]. Необходимо отметить, что иммобилизация является не единственным фактором риска развития ВТЭО. В руководстве Американской коллегии торакальных вра-

ТАБЛИЦА 3. Шкала Caprini

1 балл
- Возраст 41–60 лет
- Отек нижних конечностей
- Варикозные вены
- Индекс массы тела более 25 кг/м²
- Малое хирургическое вмешательство
- Сепсис (давностью до 1 мес)
- Серьезное заболевание легких (в том числе пневмония давностью до 1 мес)
- Прием оральных контрацептивов, гормонозаместительная терапия
- Беременность и послеродовый период (до 1 мес)
- В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши (⩾3), преждевременные роды с токсикозом или задержка внутриутробного развития
- Острый инфаркт миокарда
- Хроническая сердечная недостаточность (давностью до 1 мес)
- Постельный режим у нехирургического пациента
- Воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе
- Большое хирургическое вмешательство давностью до 1 мес
- Хроническая обструктивная болезнь легких

2 балла
- Возраст 61–74 года
- Артроскопическая хирургия
- Злокачественное новообразование
- Лапароскопическое вмешательство (более 45 мин)
- Постельный режим более 72 ч
- Иммобилизация конечности (давностью до 1 мес)
- Катетеризация центральных вен
- Большое хирургическое вмешательство (длительностью более 45 мин)

3 балла
- Возраст старше 75 лет
- ВТЭО в анамнезе
- Семейный анамнез ВТЭО
- Мутация типа Лейдена
- Мутация протромбина 20210А
- Гипергомоцистеинемия
- Гепарин-индуцированная тромбоцитопения
- Повышенный уровень антител к кардиолипину
- Волчаночный антикоагулянт

5 баллов
- Инсульт (давностью до 1 мес)
- Множественная травма (давностью до 1 мес)
- Эндопротезирование крупных суставов
- Перелом костей бедра и голени (давностью до 1 мес)
- Травма спинного мозга/паралич (давностью до 1 мес)

Примечание: низкий риск: 0–1 балл, умеренный риск: 2 балла, высокий риск: 3–4 балла, очень высокий риск: ⩾5 баллов

thromb1_Layout 1 06.03.15 19:32 Page 53

чей (АССР) 2012 года индивидуальный риск их развития рекомендуется оценивать с помощью шкалы Caprini (табл. 3) [55]. По мнению экспертов, в группе низкого риска антитромботическая профилактика не показана, а в случае умеренного риска необходимы только ношение компрессионного трикотажа либо эластичное бинтование нижних конечностей. Назначение антикоагулянтов обосновано, если риск развития ВТОЭ является высоким или очень высоким.

Заключение

У больных АНЦА-ассоциированными васкулитами повышен риск развития ВТЭО, особенно при наличии признаков активности заболевания. Склонность больных системными васкулитами к тромбообразованию нельзя объяснить только традиционными факторами риска. Ключевую роль в патогенезе ВТЭО при этих заболеваниях играют нарушения функции эндотелия, гиперкоагуляция и нарушение фибринолиза, связанные с воспалением. Подавление активности АНЦА-ассоциированного васкулита на фоне эффективной иммуносупрессивной терапии приводит к снижению риска тромботических осложнений. Алгоритмы диагностики и/или профилактики ВТЭО при системных васкулитах или других иммуновоспалительных заболеваниях отсутствуют. В связи с этим целесообразность антитромботической профилактики у больных активным системным васкулитом следует определять на основании дополнительных факторов риска, таких как длительная иммобилизация. Необходимо учитывать, что стандартные шкалы (например, шкала Caprini) могут оказаться недостаточно информативными у больных АНЦА-ассоциированными васкулитами, так как ВТЭО у таких пациентов нередко развиваются при отсутствии традиционных факторов риска. В связи с этим необходимы дополнительные исследования для определения эффективных (в том числе с экономической точки зрения) стратегий диагностики и профилактики ВТЭО при АНЦА-ассоциированных васкулитах.

1. Бекетова Т.В., Насонов Е.Л. Современные представления о классификации и лечении системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: итоги 2011 г. Терапевтический архив 2012;5:68-74.
2. Моисеев С.В., Новиков П.И., Мешков А.Д., Иваницкий Л.В. АНЦА-ассоциированные васкулиты: спорные вопросы классификации, диагностики и оценки активности и современные подходы к лечению. Клин фармакол тер 2014;23(1):44-50.
3. Жабина Е.С., Моисеев С.В., Новиков П.И., Федоров К.Е. Эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черга-Страусс): клинические варианты, диагностика и лечение. Клин фармакол тер 2013;22(5):85-92.
4. Millet A, Pederzoli-Ribeil M, Guillevin L, Witko-Sarsat V, Mouthon L. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. Is it time to split up the group? Ann Rheum Dis 2013;72(8):1273-79.
5. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 Revised international Chapel Hill consensus conference nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum 2013;65:1–11.
6. Новиков П.И., Семенкова Е.Н., Моисеев С.В. Современная номенклатура системных васкулитов. Клин фармакол тер 2013;22(1):70-4.
7. Новиков П.И., Моисеев С.В., Кузнецова Е.И., Семенкова Е.Н., Мухин Н.А. Изменение клинического течения и прогноза гранулематоза с полиангиитом (Вегенера): результаты 40-летнего наблюдения. Клин фармакол тер 2014;23(1):32-7.
8. Кузнецова Е.И., Моисеев С.В., Новиков П.И., Стрижаков Л.А., Макаров Е.А., Троицкая Е.А., Щербакова В.Д. Субклинический атеросклероз периферических артерий у больных гранулематозом с полиангиитом (Вегенера). Клин фармакол тер 2013;22(4):36-41.
9. Novikov P, Makarov E, Moiseev S, Strizhakov L. Venous thromboembolic events in systemic vasculitis. Ann Rheum Dis. 2014 Nov 7. pii: annrheumdis-2014-206849. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206849. [Epub ahead of print].
10. Tichelaar V, Kluin-Nelemans HJC, Meijer K. Infections and inflammatory diseases as risk factors for venous thrombosis. A systematic review. Thromb Haemost 2012;107:827–37.
11. Lee JJ, Pope JE. A meta-analysis of the risk of venous thromboembolism in inflammatory rheumatic diseases. Arthritis Res Ther 2014;16(5):435. [Epub ahead of print].
12. Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT, Tibbs AK, Allen NB, Davis JC, et al. Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study. Ann Intern Med 2005;42:620–6.
13. Hansson PO, Welin L, Tibblin G, Eriksson H. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in the general population. 'The Study of Men Born in 1913'. Arch Intern Med 1997;157:1665–70.
14. Weidner S, Hafezi-Rachti S, Rupprecht HD. Thromboembolic events as a complication of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheum 2006;55:146–9.
15. Stassen PM, Derks RP, Kallenberg CG, Stegeman CA. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis - incidence and risk factors. Rheumatology (Oxford) 2008;47:530–4.
16. Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, Teixeira L, Guilpain P, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. Ann Rheum Dis. 2009 Apr;68(4):564-7.
17. Faurschou M, Obel N, Baslund B. High risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis but not of stroke in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Arthritis Care Res (Hoboken) 2014 Jul 29. doi: 10.1002/acr.22423. [Epub ahead of print].
18. Virchow RLK. Thrombose und embolie. Massachusetts: Science History Publications, 1998.
19. Borensztajn KS, von der Thusen JH, Spek CA. The role of coagulation in chronic inflammatory disorders: a jack of all trades. Curr Pharm Des 2011;17:9–16.
20. Xu J, Lupu F, Esmon CT. Inflammation, innate immunity and blood coagulation. Hamostaseologie 2010;30:5–9.
21. Dahlbäck B. Coagulation and inflammation – close allies in health and disease. Semin Immunopathol. 2012;34(1):1-3.
22. Krishnaswamy G, Kelley J, Yerra L, Smith JK, Chi DS. Human endothelium as a source of multifunctional cytokines: molecular regulation and possible role in human disease. J Interferon Cytokine Res 1999;19(2):91-104.
23. Patel KN, Soubra SH, Bellera RV, Dong JF, McMullen CA, Burns AR, Rumbaut RE. Differential role of von Willebrand factor and P-selectin on microvascular thrombosis in endotoxemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008;28(12):2225-30.
24. Myers DD, Rectenwald JE, Bedard PW, Kaila N, Shaw GD, Schaub RG, et al. Decreased venous thrombosis with an oral inhibitor of P selectin. J Vasc Surg 2005;42(2):329-36.
25. Shi D, Xu X, Xu Z, Nakamura T, Pang Y, Yao C, et al. P-selectin: an unpredicted factor for deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. Biomed Res Int 2014;2014:783967.
26. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. J Leukoc Biol 2008;83(3):536-45.
27. Chung MC, Jorgensen SC, Popova TG, Bailey CL, Popov SG. Neutrophil elastase and syndecan shedding contribute to antithrombin depletion in murine anthrax. FEMS Immunol Med Microbiol 2008;54(3):309-18.
28. Bourin MC, Lindahl U. Glycosaminoglycans and the regulation of blood coagulation. Biochem J 1993;289 (Pt 2):313-30.
29. Springer J, Villa-Forte A. Thrombosis in vasculitis. Curr Opin Rheumatol 2013; 25(1):19-25.
30. Johannesdottir SA, Horváth-Puho E, Dekkers OM, Cannegieter SC, Jørgensen JO, Ehrenstein V, et al. Use of glucocorticoids and risk of venous thromboembolism: a nationwide population-based case-control study. JAMA Intern Med 2013;173(9):743-52.
31. Stuijver DJ, Majoor CJ, van Zaane B, Souverein PC, de Boer A, Dekkers OM, Büller HR, Gerdes VE. Use of oral glucocorticoids and the risk of pulmonary embolism: a population-based case-control study. Chest 2013;143(5):1337-42.
32. Bautz DJ, Preston GA, Lionaki S, et al. Antibodies with dual reactivity to plasminogen and complementary PR3 in PR3-ANCA vasculitis. J Am Soc Nephrol 2008;19:2421–9.
33. Pendergraft WF 3rd, Preston GA, Shah RR, et al. Autoimmunity is triggered by cPR-3(105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. Nat Med 2004;10:72–9.
34. Козловская Н.Л. Тромбофилические состояния. Клин фармакол тер 2003; 12(1):74-80.
35. Мухин Н.А., Лысенко Л.В., Козловская Н.Л. и соавт. Поражение почек при антифосфолипидном синдроме. Врач 2002;6:13-18.
36. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. М.:Литтера, 2004, 434.
37. Merkel PA, Chang Y, Pierangeli SS, Convery K, Harris EN, Polisson RP. The prevalence and clinical association of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue diseases. Am J Med 1996;101:576-83.
38. Meyer MF, Schenabel A, Schatz H, Gross WL. Lack of association between antiphospholipid antibodies and thrombocytopenia in patients with Wegener's granulomatosis. Semin Arthritis Rheum 2001;31:4-11.
39. Von Scheven E, Lu TT, Emery HM, Elder ME, Wara DW. Thrombosis and pediatric Wegener's granulomatosis: Acquired and genetic risk factors for hypercoagulability. Arthritis Rheum 2003;49:862-5.
40. Moosbauer C, Morgenstern E, Cuvelier SL, et al. Eosinophils are a major intravascular location for tissue factor storage and exposure. Blood 2007;109:995–1002.
41. Ames PR, Margaglione M, Mackie S, Alves JD. Eosinophilia and thrombophilia in Churg Strauss syndrome: a clinical and pathogenetic overview. Clin Appl Thromb Hemost 2010;16:628–636.

thromb1_Layout 1 06.03.15 19:32 Page 54

42. Marino A, Rossio R, Cugno M, et al. Hypereosinophilic syndrome, Churg-Strauss syndrome and parasitic diseases: possible links between eosinophilia and thrombosis. Curr Vasc Pharmacol 2012;10:670–5.
43. Ma TT, Huang YM, Wang C, Zhao MH, Chen M. Coagulation and fibrinolysis index profile in patients with ANCA-associated vasculitis. PLoS One 2014 May 19;9(5):e97843.
44. Hao J, Wang C, Gou SJ, Zhao MH, Chen M. The association between anti-plasminogen antibodies and disease activity in ANCA-associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2014;53(2):300-6.
45. Hilhorst M, Winckers K, Wilde B, van Oerle R, ten Cate H, Tervaert JW. Patients with antineutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis in remission are hypercoagulable. J Rheumatol 2013;40(12):2042-6.
46. Kambas K, Chrysanthopoulou A, Vassilopoulos D, Apostolidou E, Skendros P, Girod A, et al. Tissue factor expression in neutrophil extracellular traps and neutrophil derived microparticles in antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis may promote thromboinflammation and the thrombophilic state associated with the disease. Ann Rheum Dis 2013 Jul 19. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203430. [Epub ahead of print].
47. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, February 2012; 141(2 suppl).
48. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, Clement C, Robinson KS, Lewandowski B. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. Lancet 1997;350(9094):1795-8.
49. Patel AP, Koltz MT, Sansur CA, Gulati M, Hamilton DK. An analysis of deep vein thrombosis in 1277 consecutive neurosurgical patients undergoing routine weekly ultrasonography. J Neurosurg 2013;118(3):505-9.
50. Sharif-Kashani B, Behzadnia N, Shahabi P, Sadr M. Screening for deep vein thrombosis in asymptomatic high-risk patients: a comparison between digital photoplethysmography and venous ultrasonography. Angiology 2009;60(3):301-7.
51. Schellong SM. Venous ultrasonography in symptomatic and asymptomatic patients: an updated review. Curr Opin Pulm Med 2008;14(5):374-80.
52. Hirsh J, Ginsberg JS, Chan N, Guyatt G, Eikelboom JW. Mandatory contrast-enhanced venography to detect deep-vein thrombosis (DVT) in studies of DVT prophylaxis: upsides and downsides. Thromb Haemost 2014;111(1):10-3.
53. Bates SM. D-dimer assays in diagnosis and management of thrombotic and bleeding disorders. Semin Thromb Hemost 2012;38(7):673-82.
54. Новиков П.И., Моисеев С.В. Рекомендации Британского ревматологического общества/Британской ассоциации ревматологов по лечению АНЦА-ассоциированных васкулитов у взрослых. Клин фармакол тер 2014;23(5):97-104.
55. Caprini JA, Arcelus JI, Reyna JJ. Effective risk stratification of surgical and non-surgical patients for venous thromboembolic disease. Semin Hematol 2001;38(2 Suppl 5):12-9.

Venous thromboembolic events in patients with ANCA-associated vasculitides

E.A. Makarov, S.V. Moiseev, L.A. Strizhakov, P.I. Novikov

The risk of venous thromboembolic events (VTE) is increased in patients with ANCA-associated vasculitides. VTE often develop during an active phase of the disease. Inflammation plays a key role in their pathogenesis. Inhibition of activity of ANCA-associated vasculitis via immunosuppressive therapy reduces the risk of thrombotic complications. Algorithms for diagnosis and/or prophylaxis of VTE in systemic vasculitis or other immunoinflammatory diseases have not been developed. Therefore, the strategy of antithrombotic prevention in patients with active systemic vasculitis should be chosen individually according to the presence of additional risk factors.

Key words. *ANCA-associated vasculitis, venous thromboembolic events, therapy, prophylaxis.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2015, 24 (1), 48-54.

rheum1_Layout 1 09.03.15 10:59 Page 55

РЕВМАТОЛОГИЯ

Критерии выбора нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в реальной клинической практике: мнение практикующих врачей

А.Е. Каратеев

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой

Критерии, которыми руководствуются врачи при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), не всегда очевидны.

Цель. Определение критериев, влияющих на выбор и эффективность НПВП при заболеваниях опорно-двигательной системы

Материал и методы. Ретроспективный анализ применения мелоксикама (Мовалис®) и других НПВП у больных с ревматическими заболеваниями. Исследуемую группу составили 274 больных (61,5% женщин и 48,5% мужчин, средний возраст 52,1±11,9 лет) с различными заболеваниями опорно-двигательного аппарата (в основном с остеоартрозом и дорсалгией), которые получали мелоксикам (n=210) или другие НПВП (n=64) в течение 14-28 дней. Оценивали снижение боли (по визуальной аналоговой шкале), удовлетворенность эффектом и переносимостью терапии (по 5-балльной шкале), нежелательные реакции (НР). Проведен опрос врачей для определения критериев, которыми они руководствовались при назначении конкретного НПВП.

Результаты. На фоне лечения индекс боли значительно уменьшился с 71,9±12,9 до 20,1±11,4 мм. Более 70% больных оценили эффективность как "хорошую" и "превосходную" (4-5 баллов). Эффективность мелоксикама и других НПВП не различалась. Низкую оценку переносимости (1-3 балла) дали 7,5% больных, получавших мелоксикам, и 21,9% – другие НПВП (p=0,02). НР реже отмечались в группе мелоксикама, в частности, гастралгии наблюдались у 6,2% и 14,5% больных, соответственно (p<0.01). Серьезных осложнений не было. В целом по группе оценка эффективности была ниже у больных ОА по сравнению с таковой у больных с дорсалгией, а также у больных, у которых отмечались НР. Врачи, отдававшие предпочтение мелоксикаму перед другими НПВП, чаще указывали такие критерии выбора, как хорошую репутацию и удобство применения, и реже – быстроту действия и низкую стоимость.

Заключение. Мелоксикам не уступает по эффективности другим НПВП и превосходит их по переносимости. Эффективность НПВП оценивается ниже пациентами с ОА (по сравнению с пациентами с дорсалгией) и больными, у которых развиваются НР. Основными критериями выбора Мовалиса, помимо эффективности и безопасности, являются хорошая репутация и удобство применения.

Ключевые слова. *НПВП, мелоксикам, боль, эффективность, безопасность, критерии выбора.*

Клин. фармакол. тер., 2015, 24 (1), 55-60.

Эффективное устранение боли – наиболее мучительного проявления заболеваний человека, относится к числу приоритетных задач медицинской практики. Быстрое и максимально полное обезболивание на ранних стадиях болезни позволяет предотвратить переход острой боли в хроническую, представляющую собой самостоятельный синдром, с которым связано стойкое нарушение трудоспособности и снижение продолжительности жизни пациентов [1-3]. Одним из главных инструментов управления болью являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Блокируя фермент циклооксигеназу (ЦОГ)-2, НПВП подавляют синтез простагландинов – важнейших медиаторов боли и воспаления и оказывают анальгетическое, противовоспалительное и жаропонижающее действие. "Тройной" эффект НПВП определяет их преимущество перед другими анальгетиками, такими как

Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34 а

rheum1_Layout 1 09.03.15 10:59 Page 56

парацетамол и “мягкие” опиоиды, и делает их препаратами выбора при лечении боли, возникающей на фоне скелетно-мышечных заболеваний [1- 3].

На фармакологическом рынке России представлено множество различных представителей этой лекарственной группы, что обеспечивает широкие возможности при выборе препарата для решения конкретной клинической задачи. Но выбирая тот или иной НПВП, лечащий врач должен опираться на четкие и не вызывающие сомнений критерии его фармакологических преимуществ. Это имеет очень важное значение, так как результаты применения НПВП могут существенно отличаться в зависимости как от особенностей клинической ситуации и пациента, так и индивидуальных свойств лекарственного вещества [4-6]. Однако в реальной клинической практике врачи нередко основывают свой выбор не на объективных данных, полученных в ходе хорошо организованных исследований, а руководствуются личным клиническим опытом и собственными представлениями о достоинстве конкретного препарата. Поэтому определение качеств, которые лечащие врачи считают наиболее ценными для НПВП, представляет несомненный интерес.

Сложным и малоизученным вопросом является прогноз эффективности анальгетической терапии, для которого требуется четкое определение факторов, способных повлиять на терапевтический результат. Оценка таких факторов может оказать существенное влияние на планирование индивидуальной схемы обезболивания и, в конечном счете, определять успех лечения [7].

Одним из наиболее популярных в России НПВП остается мелоксикам, поэтому изучать факторы, влияющие на выбор конкретного препарата и определяющие его эффективность, удобно, ориентируясь на опыт клинического применения именно этого лекарственного средства. Целью исследования было определение критериев, влияющих на выбор и эффективность конкретного препарата из группы НПВП при заболеваниях опорно-двигательной системы

Материал и методы

Настоящая работа была выполнена в рамках ретроспективной оценки результатов применения мелоксикама (Мовалис®) в июне-июле 2014 г. для уточнения безопасности данного фармакологического продукта в реальной клинической практике. Источником информации служила исследовательская карта, в которую лечащим врачам предлагалось внести данные о законченном случае курсового назначения НПВП в течение не менее двух недель. Врачи регистрировали ряд демографических и клинических параметров, оценивали динамику боли на фоне лечения (по визуальной аналоговой шкале [ВАШ] длиной 100 мм), удовлетворенность эффективностью (по 5-балльной шкале, где “1” – отсутствие эффекта, а “5” – превосходный эффект) и переносимостью лечения (по 5-балльной шкале, где “1” – очень плохая переносимость, а “5” – превосходная), а также нежелательные реакции (НР). Кроме того, лечащие врачи указывали критерии, которыми они пользуются при выборе НПВП. Им были предложены такие параметры, как “быстрота действия”, “длительность обезболивающего эффекта после однократного приема”, “выраженность противовоспалительного эффекта”, “безопасность”, “удобство применения”, “хорошая репутация” и “собственный опыт назначения конкретного препарата”.

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика больных, принимавших мелоксикам и другие НПВП (n=274)

Параметры	Значение
Женщины/мужчины (%)	61,5/38,5
Средний возраст, лет	52,1±11,9
Образование (%)	
начальное	0,4
среднее	49,6
высшее	50,0
Занятость (%)	
работающие	72,2
пенсионеры	17,0
не работают	10,8
Основной диагноз (%)	
ОА	42,5
дорсалгия	46,5
острое воспаление околосуставных мягких тканей	6,6
подагра	2,2
другой	1,9
Выраженность боли (мм, ВАШ)	71,9±12,9
Заболевания желудочно-кишечного тракта (%)	
язва в анамнезе	12,8
желудочно-кишечное кровотечение	2,9
диспепсия	37,4
патология печени	0,7
Заболевания сердечно-сосудистой системы (%)	
артериальная гипертония	30,4
ИБС	5,9
инфаркт миокарда в анамнезе	2,2
инсульт в анаменезе	2,2
сердечная недостаточность	4,0
Другие заболевания (%)	
заболевание почек	1,1
сахарный диабет 2 типа	4,0
аллергические реакции	3,7
Сопутствующая терапия (%)	
миорелаксанты	53,8
“хондропротекторы”	44,3
местное введение глюкокортикоидов	12,8
антигипертензивные препараты	25,2
ингибиторы протонной помпы	20,8
низкие дозы аспирина	10,2

В исследовании приняли участие 28 практикующих врачей. Суммарно были получены данные по применению НПВП у 274 больных с различными заболеваниями опорно-двигательного аппарата. 210 (76,6%) из них получали мелоксикам, в том числе 114 (54,3%) – в виде “ступенчатой” терапии (первые три дня внутримышечно, затем перорально), 61 – перорально и 35 – в виде суспензии. 64 (23,4%) больных получали другие НПВП, в том числе 20 – диклофенак, 18 – нимесулид, 22 – эторикоксиб, 2 – кетопрофен и 2 – лорноксикам. Длительность лечения зависела от клинической ситуации и составляла 14-28 дней.

Клиническая характеристика и демографические показатели больных представлены в табл. 1. Большинство больных составляли женщины с ОА и дорсалгией (точный диагноз причины боли в спине мы не приводим из-за их разнообразия), испытывающие выраженные боли и имеющие серьезный коморбидный фон. У значительной части больных был повышен риск развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. Многие больные получали различные лекарственные препараты, способные повысить эффективность анальгетической терапии: миорелаксанты, “хондропротекторы” и

rheum1_Layout 1 09.03.15 10:59 Page 57

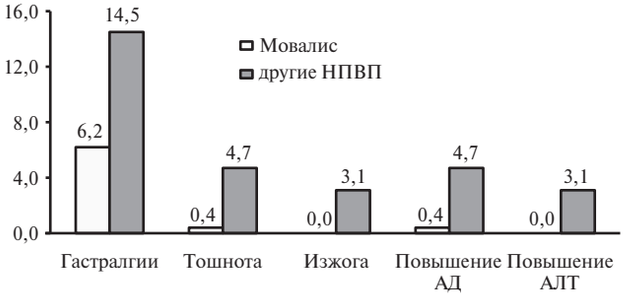

Рис. 1. Частота (%) нежелательных реакций при приеме мелоксикама (n=210) и других НПВП (n=64)

локальное введение глюкокортикоидов.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы SPSS 17.0. Средние значения количественных показателей представлены в виде M±m. Достоверность различий количественных параметров оценивали с помощью Т-теста Стьюдента, распределения ранговых переменных – по критерию χ^2 и точному тесту Фишера.

Результаты

На фоне лечения у большинства больных отмечалось значительное уменьшение выраженности боли. Средний индекс боли по ВАШ снизился с 71,9±12,9 до 20,1±11,4 мм. Эффективность мелоксикама и других НПВП существенно не отличалась – индекс боли снизился с 72,3±12,6 до 20,5±11,5 (на 71,6%) и с 68,8±14,7 до 17,2±10,2 (на 75,0%), соответственно (p=0,357).

Удовлетворенность лечением у больных, получавших мелоксикам и другие НПВП, была высокой. Эффективность терапии оценили как “хорошую” и “превосходную” 80,1% и 75,0% больных, соответственно (разница недостоверная). С другой стороны, переносимость лечения была лучше у больных, получавших мелоксикам. Как “очень плохую”, “плохую” или “удовлетворительную” ее оценили 7,5% и 21,9% больных двух групп, соответственно (p=0,02).

Серьезных НР, представляющих непосредственную угрозу для пациента и/или потребовавших прерывания терапии, при использовании мелоксикама и других НПВП отмечено не было. Характер и общее число НР, возникших в процессе лечения, представлены на рис. 1. В целом они реже встречались у больных, получавших мелоксикам. Например, частота гастралгии при приеме этого препарата была более чем в два раза ниже, чем у больных, получавших другие НПВП (p<0,001).

Мы оценили влияние некоторых факторов на эффективность анальгетической терапии. В качестве критерия последней использовали удовлетворенность лечением (оценка по 5-балльной шкале). Большинство больных дали высокую оценку результатам применения назначенных препаратов, поэтому мы объединили градации 1-3 (суммарная оценка эффективности: “плохо-удовлетворительно”) (табл. 2). Лишь два фактора достоверно влияли на оценку терапии: основной диагноз (у больных ОА оценка эффективности лечения оказалась хуже, чем у больных с дорсалгиями) и развитие НР. Последние закономерно снижали оценку проводимой терапии. Кроме того, отмечена тенденция к более высокой оценке результатов лечения, когда его начинали с внутримышечных инъекций НПВП.

Мы провели анализ факторов, которые учитывает лечащий врач при выборе того или иного НПВП (рис. 2). Некоторые критерии, которыми руководствовались врачи в случае назначения мелоксикама и других НПВП, отличались. Так, при выборе первого препарата в большей степени учитывались такие параметры, как удобство применения и хорошая репутация; очень немногие врачи учитывали номинальную цену препарата. Напротив, в случае использования других НПВП половина врачей считали важным фактором стоимость лечения.

Обсуждение

Проводимая терапия НПВП оказалась эффективной у большинства больных, включенных в настоящее исследование: более 2/3 из них оценили ее результаты как “хорошие” или “превосходные”. Столь высокая оценка достаточно характерна для открытых, неконтролируемых клинических исследований. Например, аналогичные результаты были показаны в двух масштабных работах, выполненных в Германии. H.Zeidler и соавт. оценивали результаты применения мелоксикама в дозах 7,5 и 15 мг/сут в течение от 1 до 3 месяцев у 13307 больных с различными ревматическими заболеваниями (большинство страдали ОА – 61%). Как и в нашей работе, у пациентов имелись серьезные сопутствующие заболевания, в том числе язва желудка, желудочно-

ТАБЛИЦА 2. Зависимость оценки эффективности лечения (по 5-балльной шкале) от демографических и клинических факторов

Факторы	Оценка эффективности			p
	1-3 (плохо-удовл.)	4 (хорошо)	5 (превосходно)	
Возраст				0,701
<65 лет	15,9	37,7	46,4	
⩾65 лет	18,1	36,9	45,0	
Пол				0,233
женский	14,3	40,1	45,6	
мужской	21,2	38,0	40,8	
Образование				0,635
среднее	16,5	32,6	50,8	
высшее	15,0	37,9	47,0	
Занятость				0,782
работающие	15,3	35,2	49,5	
пенсионеры	17,6	38,4	44,0	
не работают	12,0	41,8	46,2	
Основной диагноз				0,031
ОА	24,3	39,1	36,6	
дорсалгия	10,6	29,4	59,1	
Формы мелоксикама				0,072
в/м, затем внутрь	10,8	37,1	52,1	
внутрь	18,1	36,6	45,3	
суспензия	8,7	36,1	55,2	
Развитие НР				0,027
да	29,4	34,6	36,0	
нет	13,8	37,5	48,7	

rheum1_Layout 1 09.03.15 10:59 Page 58

Рис. 2. Критерии выбора НПВП практикующими врачами (% врачей)

кишечное кровотечение или перфорация язвы в анамнезе у 12%, заболевания сердечно-сосудистой системы у 24%. В этом исследовании 85% больных оценили эффективность мелоксикама как “хорошую” и “превосходную”, а 94% – дали аналогичную оценку его переносимости [8]. Близкие данные были получены в когортном исследовании F.Degner и соавт., которые сравнивали эффективность мелоксикама (n=2530) и других НПВП (n=1996) у 4526 больных в реальной клинической практике. У больных, получавших мелоксикам и другие НПВП, боль уменьшилась примерно в равной степени, а эффективность лечения оценили как хорошую более 75% участников исследования [9]. Следует учесть, что в нашем исследовании пациенты получали не монотерапию НПВП. В частности, многие больные принимали миорелаксанты и “хондропротекторы” или получали внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов.

Мелоксикам по эффективности, которую оценивали на основании динамики индекса боли по ВАШ и по удовлетворенности больных, не отличался от других НПВП. Этот результат подтверждает хорошо известный тезис, что все НПВП в адекватных дозах идентичны по анальгетическому и противовоспалительному потенциалу. Но переносимость была существенно лучше у мелоксикама. В пользу этого свидетельствовали и общее число побочных эффектов, которых при лечении мелоксикама было более чем в два раза меньше, и суммарная оценка переносимости. Так, удовлетворительную или более низкую оценку переносимости мелоксикама дали лишь менее 10% больных, а аналогичная оценка при лечении другими НПВП была отмечена в каждом пятом случае. При этом следует учесть, что 20% пациентов принимали ингибиторы протонной помпы, что существенно снижало риск развития НР со стороны желудочно-кишечного тракта, в частности, диспепсии.

Хорошая переносимость мелоксикама, показанная в настоящем исследовании, не вызывает удивления. Относительно низкая частота НР, несомненно, является одним из основных достоинств этого препарата. Подтверждением хорошей переносимости мелоксикама являются результаты ряда рандомизированных контролируемых исследований и их мета-анализа [10-13].

Только два фактора оказывали достоверное влияние на субъективную оценку эффективности лечения – диагноз и развитие НР. Оказалось, что пациенты с дорсалгией более высоко оценивают действие обезболивающих средств, чем пациенты с ОА. Это можно объяснить тем, что среди больных ОА существенно выше доля лиц с хронической болью, у которых добиться стойкого улучшения состояния достаточно сложно. Напротив, значительная часть больных дорсалгией испытывают острую боль, которая может быть полностью купирована. Возможно, именно поэтому эффективность НПВП оценивается выше. НПВП широко применяют для лечения боли в нижней части спины, а эффективность их не вызывает сомнений [14]. Худшие результаты терапии при ОА крупных суставов, в частности, при коксартрозе, были отмечены рядом исследователей, например O.Svensson и соавт., которые изучали динамику индекса WOMAC и SF-36 у пациентов с гонартрозом и коксартрозом [15]. Влияние переносимости терапии на оценку ее эффективности очевидно. Человек склонен оценивать свое состояние в целом поэтому, даже если на фоне приема того или иного препарата боли в суставах и позвоночнике значительно уменьшились, но при этом появились проблемы со стороны желудочно-кишечного тракта, едва ли он будет полностью удовлетворен результатами такого лечения.

Следует отметить определенную тенденцию к повышению эффективности (по крайней мере, несколько более высокую субъективную оценку) при использовании так называемой “ступенчатой схемы”, когда лечение начинали с внутримышечного введения препарата, а затем переходили на пероральный его прием. Хотя нет четких данных, подтверждающих преимущества парентерального введения мелоксикама при курсовом лечении, тем не менее, в ряде случаев такой метод применения препарата позволяет получить более высокий анальгетический эффект в первые 1-2 дня терапии. Это может иметь значение при купировании боли в ургентной ситуации. Так, значительное улучшение состояния в первый день лечения было отмечено при внутримышечном введении мелоксикама в исследованиях у больных с ревматоидным артритом и болью в нижней части спины [16-18].

rheum1_Layout 1 09.03.15 10:59 Page 59

Любопытно отметить, что наилучший результат (оценка “хорошо и “превосходно” у 91,3%) был получен у пациентов, получавших новую форму Мовалиса – суспензию. Эта лекарственная форма обладает весьма благоприятными фармакологическими свойствами [20]. Разумеется, полученные в ходе ретроспективного исследования данные представляют лишь ограниченную ценность с точки зрения медицины, основанной на доказательствах. Тем не менее, они могут свидетельствовать о возможных преимуществах новой лекарственной формы и перспективах ее применения в реальной клинической практике.

Полученные данные показывают определенные отличия в критериях, которые лечащие врачи используют при выборе конкретного НПВП. Подавляющее большинство участников исследования указали такие объективные параметры, как длительность действия, хороший противовоспалительный эффект и безопасность. Их значение не вызывает сомнения и уже отмечалось в соответствующих исследованиях [20]. Однако в таких параметрах, как быстрота наступления эффекта, удобство применения, наличие собственного опыта применения препарата и особенно его репутация и стоимость, отмечались серьезные расхождения. Так, большинство врачей в случае назначения мелоксикама по сравнению с другими НПВП указывали важное значение репутации лекарственного средства и значительно реже – быстроты действия и низкой цены. Очевидно, эти параметры взаимосвязаны, в частности, у длительно используемого оригинального препарата репутация лучше, однако он дороже. Напротив, многие генерики диклофенака и нимесулида воспринимаются как менее безопасные лекарства, но стоимость их ниже, что становится в некоторых случаях (к сожалению!) главным критерием выбора. Что касается быстроты действия, то этот параметр можно отнести к числу субъективных, поскольку имеется относительно мало хорошо организованных исследований, в которых разные НПВП непосредственно сравнивали друг с другом по этому показателю. Тем не менее, значительная часть врачей, предпочитавших назначать мелоксикам, не считали этот параметр ведущим. Очевидно, они справедливо полагали, что для лечения боли на протяжении 2-4 недель он не будет иметь существенного значения. В самом деле, если пациент страдает от хронической боли, например, связанной с ОА, на протяжении нескольких месяцев или даже лет, то имеет ли существенное значение – уменьшится боль через 2 или 3 часа после первого назначения, если через 2-3 дня эффект от лечения будет одинаковым?

Очевидно, что многие врачи, предпочитающие использовать оригинальный мелоксикам, прежде всего ориентируются не на быстроту действия (это весьма относительный параметр) и низкую номинальную цену НПВП (которая, как показывает практика, может обернуться более серьезными затратами на лечение осложнений), а на хорошую переносимость, удобство применения и проверенное качество.

1. Боль (практическое руководство для врачей). Под ред. Яхно Н.Н., Кукушкина М.Л., Москва, Издательство РАМН, 2012, 512 с.
2. Lee Y. Effect and treatment of chronic pain in inflammatory arthritis. Curr Rheumatol Rep 2013;15(1):300.
3. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты. Вестник РАМН 2012;9:54-8.
4. Pavelka K, Pelisková Z, Stehlíková H, Ratcliffe S, Repas C. Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. Clin Drug Investig 1998;16(6):421-9.
5. Simon LS, Evans C, Katz N, Bombardier C, West C, Robbins J, et al. Preliminary development of a responder index for chronic low back pain. J Rheumatol 2007;34(6):1386-91.
6. Bingham CO, Bird SR, Smugar SS, Xu X, Tershakovec AM. Responder analysis and correlation of outcome measures: pooled results from two identical studies comparing etoricoxib, celecoxib, and placebo in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2008;16(11):1289-93.
7. Stamer UM, Zhang L, Stüber F. Personalized therapy in pain management: where do we stand? Pharmacogenomics 2010;11(6):843-64.
8. Zeidler H, Kaltwasser J, Leonard J. et al. Prescription and tolerability of meloxicam in day-to-day practice. Postmarketing observational cohort study of 13.307 patients in Germany. J Clin Rheumatol 2002;8:305-15.
9. Degner F, Sigmund R, Zeidler H. Efficacy and tolerability of meloxicam in an observational, controlled cohort study in patients with rheumatic disease. Clin Ther 2000;22(4):400-10.
10. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumat 1998;37: 1142-7.
11. Dequerker J, Hawkey C, Kahan A, et al.. Improvement in gastrointestinal tolerability of selective cyclooxyenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large Scale Evaluation of COX inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. Br J Rheumatol 1998;37:946-51.
12. Schoenfeld P. Gastrointestinal safety profile of meloxicam: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. Am J Med 1999;107:48-54.
13. Singh G, Lanes S, Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic cpmplications with meloxicam. Am J Med 2004;117:100-6.
14. Roelofs P, Deyo R, Koes B, Scholten R, van Tulder M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. Cochrane Database Syst Rev 2008 Jan 23;(1):CD000396.
15. Svensson O, Malmenäs M, Fajutrao L, Roos EM, Lohmander LS. Greater reduction of knee than hip pain in osteoarthritis treated with naproxen, as evaluated by WOMAC and SF-36. Ann Rheum Dis 2006;65(6):781-4.
16. Bosch H, Sigmund R, Hettich M. Efficacy and tolerability of intramuscular and oral meloxicam in patients with acute lumbago: a comparison with intramuscular and oral piroxicam. Curr Med Res Opin 1997;14(1):29-38.
17. Auvinet B, Ziller R, Appelboom T, Velicitat P. Comparison of the onset and intensity of action of intramuscular meloxicam and oral meloxicam in patients with acute sciatica. Clin Ther 1995;17(6):1078-98.
18. Combe B, Vélicitat P, Garzón N, Bluhmki E. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients. Inflamm Res 2001;50 Suppl 1:S10-6.
19. Gunnarsdóttir AI, Kinnear M. Factors that influence prescribers in their selection and use of COX-2 selective inhibitors as opposed to non-selective NSAIDs. Pharm World Sci 2005;27(4):316-20.
20. Helmy SA, El Bedaiwy HM. Effect of the formulation on the bioequivalence of meloxicam: tablet and suspension. Drug Res (Stuttg) 2013;63(7):331-7.

Criteria of choice of NSAIDs in clinical practice: an opinion of physicians

A.E. Karateev

Aim. To study the factors influencing the choice and effectiveness of NSAIDs in rheumatic diseases.

Material and methods. We retrospectively studied 274 patients (61.5% females and 48.5% males, mean age 52,1 ± 11,9 years) with various rheumatic diseases (mainly with osteoarthritis and back pain) were treated with meloxicam (n = 210) or other NSAIDs (n = 64) for 14-28 days. We compared the reduction in pain (visual analog scale, VAS), satisfaction with the efficacy and tolerability of therapy (on a 5-point scale), adverse drug reactions (ADR). We interviewed the doctors to determine the criteria which they used for the choice of specific NSAID.

Results. The pain decreased significantly after treatment:

rheum1_Layout 1 09.03.15 10:59 Page 60

from 71,9 ± 12,9 to 20,1 ± 11,4 mm VAS. More than 70% of patients evaluated the efficacy as "good" and "excellent" (4-5 points). The effectiveness of meloxicam did not differ from other NSAIDs. Only 7.5% of the patients gave a low safety assessment (1-3 points) for meloxicam, compared with 21.9% for the other NSAIDs ($p = 0.02$). ADR were rarely observed in the group of meloxicam. Dyspepsia developed in 6.2% of patients in the meloxicam group and 14.5% of patients in the control group ($p < 0.01$). Serious complications were absent. In the whole group evaluation of efficacy was lower in patients with OA compared with patients with back pain. It was also lower in patients with ADR. The physicians who prescribe meloxicam noted such criteria of choice as good reputation of drug and ease of use, but not the speed of action and low cost.

Conclusion. Meloxicam is not inferior to other drugs on the efficacy and has better tolerability. The patients with OA evaluate the efficacy of NSAIDs lower than patients with back pain. The evaluation of efficacy of NSAIDs is lower in patients with ADR. The main criteria for the selection of meloxicam are good reputation and ease of use.

Keywords. *NSAIDs, meloxicam, pain, efficacy, safety, selection criteria.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2015, 24 (1), 55-60.

rheum1_Layout 1 09.03.15 10:59 Page 61

Вариабельность сердечного ритма при системной склеродермии

Е.О. Черемухина, Л.П. Ананьева, Д.С. Новикова, Р.Т. Алекперов

ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

Обзор посвящен вариабельности ритма сердца (ВРС) у больных системной склеродермией (ССД). В литературе недостаточно данных о возможности использования ВРС для оценки функционального состояния сердца и вегетативной регуляции его деятельности при ССД. Большинство исследований были небольшими. Некоторые проявления ВРС (тахикардия, циркадная ВРС и значения спектральной мощности) расцениваются как предикторы злокачественной аритмии и внезапной смерти. Прогностическую ценность представляет ранняя и своевременная диагностика нарушений ВРС у больных ССД с целью выявления пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, реализации профилактических мер и проведения необходимой терапии на ранних стадиях заболевания.

Ключевые слова. *Системная склеродермия, вариабельность ритма сердца, автономная нейропатия.*

Клин. фармакол. тер., 2015, 24 (1), 61-65.

Системная склеродермия (ССД) – прогрессирующее полисиндромное заболевание с характерными изменениями кожи, опорно-двигательного аппарата, внутренних органов (легких, сердца, пищеварительного тракта, почек) и распространенными вазоспастическими нарушениями, в основе которых лежат поражение соединительной ткани с преобладанием фиброза и сосудистая патология по типу облитерирующего эндартериолита [1]. Прогноз болезни определяется распространенностью и характером висцеральных поражений, среди которых важное место занимает склеродермическая кардиопатия. Она является наиболее частой, после поражения легких, причиной летальных исходов – 29-36% в структуре смертности больных ССД (табл. 1) [2,3]. Клинические симптомы поражения сердца отмечаются у 30-35% больных, тогда как при инструментальном и морфологическом (аутопсийном) исследовании поражение сердца диагностируют у большей части пациентов (частота варьируется от 16 до 90%) [1]. Частота диффузного и очагового фиброза миокарда достигала 79% у умерших больных ССД, а ишемии и очагов некроза – 43%. Наличие последних коррелировало с поражением интрамуральных артерий при отсутствии изменений субэпикардиальных артерий.

К возможным механизмам поражения сердца при ССД относят ишемию миокарда, миокардит, перикардит, фиброз, системную артериальную и легочную гипертензию. Ключевую роль в патогенезе кардиопатии играют характерные для заболевания в целом процессы фиброза и нарушения микроциркуляции на фоне поражения мелких сосудов [4]. Нарушения микроциркуляции могут быть следствием как поражения сосудистой стенки, так и изменения свойств крови [5]. При ССД наблюдаются пролиферация и деструкция эндотелия, утолщение и гиперплазия интимы, фибриноидные изменения и склероз сосудистой стенки, сужение просвета мелких сосудов вплоть до облитерации, нарушения проницаемости стенки сосудов и кровотока, увеличение вязкости, тенденция к гиперкоагуляции и угнетению фибринолиза, агрегация форменных элементов, стаз, деформация и редукция капиллярной сети с образованием бессосудистых полей. Клинически нарушения микроциркуляции проявляются генерализованным синдромом Рейно, включая его эквивалент в легких, почках и сердце, распространенными трофическими, ишемическими и некротическими изменениями.

Высокий риск смерти от сердечно-сосудистых причин при ССД может быть связан с нарушением нейровегетативного контроля деятельности сердца. Аналогичные взаимодействия между функциональным состоянием автономной нервной системы и сердечно-сосудистой смертностью, включая внезапную сердечную смерть, были продемонстрированы у больных с инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью, артериальной гипертонией, метаболическим синдромом и сахарным диабетом, ревматическими заболеваниями (ревматоидным артритом, синдромом Шегрена, системной красной волчанкой) [6-9].

Характерные проявления автономной нейропатии со стороны сердечно-сосудистой системы включают в себя тахикардию в покое, фиксированный “ригидный” сердечный ритм, аритмии, ортостатическую гипотензию, безболевую ишемию миокарда, гиперчувствительность сосудов к катехоламинам, снижение толерантности к физическим нагрузкам, изменения ЭКГ (удлинение и дисперсию интервала QT, инверсию зубца T, псевдокоронарный подъем сегмента ST), остановку сердца, дисфункцию левого желудочка, внезапную смерть [10,11]. В основе развития дисфункции автономной нервной системы у больных ССД могут лежать типичные для заболевания изменения: разрастание соединительной ткани по ходу эпи-, периневрия, генерализованное со склонностью к облитерации поражение мелких арте-

Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34 а

rheum1_Layout 1 09.03.15 10:59 Page 62

ТАБЛИЦА 1. Причины смерти больных ССД

Автор	Число больных	Поражение сердца	ИЗЛ	ЛАГ	Поражение почек
Komocsi A. и соавт., 2012 [37]	нд/12829	19,7%	16,8%	13,1%	13,8%
Tyndall A. и соавт., 2010 [38]	284/5860	26%	35%	26%	-
Sampaio-Barros P. и соавт., 2012 [39]	110/947	24,5%	48,1%*	-	-
Elhai M. и соавт., 2012 [2]	732/2691	29%	-	-	-
Ferri C. и соавт., 2002 [3]	нд/1012	36%	-	-	-
Al-Dhaher F. и соавт., 2010 [40]	33/158	27%	30%	15%	27%

Примечание: ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких, ЛАГ – легочная артериальная гипертензия. В числителе указано число умерших больных, в знаменателе - общее число больных. нд - нет данных. *ИЗЛ и ЛАГ в целом.

рий, в том числе периневральных сосудов, глубокое дегенеративное поражение нервных волокон, иммунологические нарушения [12,13].

Вариабельность сердечного ритма (ВРС)

Определение ВРС – один из наиболее информативных неинвазивных методов количественной оценки состояния механизмов нейрогуморальной регуляции сердца, соотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы [14,15]. ВРС представляет собой естественные изменения интервалов времени между сердечными сокращениями (длительности кардиоциклов). Снижение ВРС ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда, страдающих сердечной недостаточностью любой этиологии, сахарным диабетом, артериальной гипертонией [6-9]. ВРС может быть использована для диагностики расстройств вегетативной нервной системы (ВНС) даже на доклинической стадии [16]. Основные показатели ВРС приведены в табл. 2 и 3, а их нормальные значения – в табл. 4. Оценка показателей ВРС представляет определенные трудности, так как на нее влияют многочисленные факторы, в том числе возраст, пол и другие.

Неблагоприятными прогностическими факторами также являются удлинение интервала QT и увеличение его дисперсии, которые ассоциируются с повышением риска развития желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [6,7,17]. В исследованиях последних лет показано, что наличие субклинического воспаления и повышение уровня провоспалительных маркеров (С-реактивного белка, интерлейкина-6) сопровождаются снижением ВРС и коррелируют с увеличением частоты сердечно-сосудистых осложнений и смертности как у практически здоровых людей, так и больных ИБС, сердечной недостаточностью, сахарным диабетом [18].

ВРС при ревматических заболеваниях

Возможности использования ВРС для оценки функционального состояния сердца и вегетативной регуляции его деятельности при ревматических заболеваниях активно изучаются [19-24]. В настоящее время известно, что у больных с ревматическими заболеваниями (ревматоидным артритом, системной красной волчан-

ТАБЛИЦА 2. Основные показатели временного анализа ВРС [15,34,35]

Показатели	Определение	Значение
SDNN (мс)	Стандартное отклонение всех нормальных синусовых интервалов R-R	Суммарный эффект вегетативной регуляции кровообращения
SDNNi	Среднее значение стандартных отклонений нормальных интервалов R-R для всех 5-минутных сегментов записи за время наблюдения	Определение адаптивного коридора колебаний ритма
SDANN	Стандартное отклонение усредненных нормальных синусовых интервалов R-R всех 5-минутных периодов за время наблюдения	Определение адаптивного коридора колебаний ритма
rMSSD (мс)	Корень квадратный из средней величины квадратов разностей между последовательными интервалами R-R	Активность парасимпатического звена вегетативной регуляции
pNN50 (%)	Процент соседних интервалов R-R, различающихся более, чем на 50 мс	Показатель преобладания парасимпатического звена регуляции над симпатическим

ТАБЛИЦА 3. Основные показатели частотного анализа ВРС [35]

Показатели	Определение	Значение
TP (мс^2)	Общая мощность спектра	Общий показатель вариабельности кардиоинтервалов за выбранный промежуток времени
VLF (мс^2)	Мощность спектра в очень низкочастотном диапазоне (0,0033-0,04 Гц)	Гормональные, метаболические влияния и воздействие высших отделов головного мозга на ритм сердца
LF (мс^2)	Мощность спектра в низкочастотном диапазоне (0,04-0,15 Гц)	Симпатическое влияние на ритм сердца и барорецепторные механизмы
HF (мс^2)	Мощность спектра в высокочастотном диапазоне (0,15-0,4 Гц)	Парасимпатическое влияние на ритм сердца (дыхательные волны)
LF/HF	Отношение LF и HF	Баланс симпатического и парасимпатическеского влияния на ритм сердца

rheum1_Layout 1 09.03.15 10:59 Page 63

ТАБЛИЦА 4. Параметры ВРС у здоровых людей [36]

Возраст, (лет)	ЧСС, в минуту	SDNN, (мс)	SDANN, (мс)	SDNNi, (мс)	rMSSD, (мс)	pNN50, (%)
10–19	80±10	176±38	159±35	81±20	53±7	25±13
20–29	79±10	153±44	137±43	72±22	43±9	18±13
30–39	78±7	143±32	130±33	64±15	35±11	13±9
40–49	78±7	132±30	116±41	60±13	31±11	10±9
50–59	76± 9	121±27	106±27	52±15	25±9	6±6
60–69	77±9	121±32	111±31	42±13	22±6	4±5
70–79	72±9	124±22	114±20	43±11	24±7	4±5
80–99	73±10	106±23	95±24	37±12	21±6	3±3

кой, болезнью Шегрена, ССД) происходит активация симпатического отдела вегетативной нервной системы, что существенно влияет на прогноз заболевания и тактику лечения. Отмечается снижение ВРС при нарушении внутрисердечной гемодинамики, что свидетельствует о более высоком уровне нейрогормональной активации. Выявлена взаимосвязь между показателями ВРС и нарушением насосной функции сердца [19,20]. При изучении вегетативной дисфункции у 85 больных с разными ревматическими заболеваниями (35 – системная красная волчанка, 16 – ревматоидный артрит, 14 – болезнь Шегрена, 12 – ССД) было показано, что автономная нейропатия присутствует при всех системных воспалительных заболеваниях соединительной ткани даже в доклинической стадии [19].

Также проведено изучение работ по ВРС у больных ревматоидным артритом [25]. Анализ 40 работ показал, что автономная дисфункция встречалась у 60% больных ревматоидным артритом, парасимпатическая дисфункция – у 77%, дисфункция симпатической нервной системы – у 53%, уменьшение чувствительности барорецепторов – у 50%. Ассоциация между воспалением и дисфункцией АНС была выявлена в 37% случаев.

ВРС при системной склеродермии

Имеется относительно небольшое число исследований, в которых определяли ВРС для оценки функционального состояния сердца и вегетативной регуляции его деятельности при ССД (табл. 5) [17,24,26-29]. В единичных исследованиях [29,30] у небольшого числа больных продемонстрировано снижение ВРС и его связь с неблагоприятным прогнозом у больных ССД [6,7,17, 24].

В одной из первых работ определяли ВРС и проводили спектральный анализ сердечного ритма при суточном холтеровском мониторировании ЭКГ (ХМ-ЭКГ) у 30 пациентов с ССД (4 мужчины и 26 женщин в возрасте 45,2±9,0 лет, диапазон 27-60) и 30 сопоставимых по возрасту и полу здоровых людей. У пациентов с ССД по сравнению с контрольной группой выявили более высокую частоту сердечных сокращений и более низкие временные и спектральные показатели ВРС. Неблагоприятными прогностическими факторами были возраст, тахикардия, снижение ВРС во временной области и значений спектральной мощности. Кроме того, относительный риск смерти был выше у пожилых пациентов с антителами к Scl-70. Эти данные не только подтвердили наличие вегетативной сердечной нейропатии у пациентов с ССД, но и показали ее значение как фактора неблагоприятного прогноза [30].

В другой работе при 24-часовом ХМ-ЭКГ и эхокардиографии был сопоставлен спектр ранних функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у 19 больных ССД в возрасте 17-74 лет и 23 здоровых людей. На момент проведения исследования все больные ССД не предъявляли жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы и принимали кортикостероиды, иммунодепрессанты или сосудорасширяющие препараты. У пациентов с ССД были выявлены разнообразные проявления ранней дисфункции сердечно-сосудистой системы, включая низкие значения ВРС [28]. Позднее было подтверждено, что низкая ВРС, увеличение общего кожного счета и наличие антител к Scl-70 ассоциируются с доклиническим поражением сердца у пациентов ССД и могут быть предикторами развития

ТАБЛИЦА 5. Результаты исследований, в которых изучалась ВРС при ССД

Автор	ССД	Контроль	Результаты
Hermosillo A. и соавт., 1994 [26]	17*	17	У больных ССД выявлено достоверное снижение всех показателей ВРС по сравнению с контролем
Ferri C. и соавт., 1997 [30]	30	30	Возраст (p=0,002), тахикардия (p= 0,002), снижение временных (p=0,0025) и спектральных показателей ВРС (p=0,005) были предикторами смерти
Sgreccia A. и соавт., 1998 [17]	38**	17	По сравнению с контролем суммарная мощность спектра, низкочастотные и высокочастотные спектральные показатели ВРС были значительно ниже у всех пациентов ССД как с дефектами, так и без дефектов перфузии миокарда. Максимальные интервалы QTc, QT и дисперсия QTc были значительно увеличены у пациентов ССД, особенно при наличии дефектов перфузии миокарда.
Pancera P. и соавт., 1999 [27]	10***	14	Выявлена отрицательная корреляция между высокочастотной мощностью спектра и показателями дыхательной функции у больных ССД
Wranicz J. и соавт., 2000 [28]	19	23	У пациентов с ССД без симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы выявлены низкие значения ВРС
Di Franco M. и соавт., 2009 [33]	25	15	Значительное снижение некоторых показателей ВРС у больных ССД по сравнению с контролем
Othman K. и соавт., 2010 [29]	30	15	Низкая ВРС коррелирует с доклиническим поражением сердца у пациентов ССД и может быть предиктором злокачественной аритмии и внезапной смерти
Лазарева Н.В. [24]	65	20	Высокая частота снижения ВРС, в том числе значительного (12,3%), которое было предиктором злокачественных аритмий

Примечание: *диффузная форма – 9, CREST-синдром – 8; **у 23 (60,5%) имелись дефекты перфузии миокарда при сцинтиграфии, ***группу сравнения составили 12 больных с первичным синдромом Рейно

злокачественной аритмии и внезапной смерти [29].

Изменения ВРС у 45 пациентов с ССД без явных симптомов заболевания сердца были выявлены A.Bietous-Wilk и соавт., обнаруживших снижение параметров ВРС во временной и частотной областях, особенно в ночные часы. При эхокардиографии у 5 пациентов была диагностирована диастолическая дисфункция левого желудочка [31].

H.Kawase и соавт. у больных ССД наблюдали увеличение активности симпатической нервной системы в течение суток и снижение активности парасимпатической нервной системы [32].

Нарушения ВРС при ССД встречаются часто. Так, низкая ВРС диагностирована у 66,0% из 65 больных, в том числе очень низкая – у 12,3%. Желудочковая экстрасистолия высокой градации определялась у 12,3% пациентов, повышение дисперсии интервала QT – у 18,4%, поздние потенциалы желудочков – у 4,6%. Сочетание низкой ВРС с повышенными значениями дисперсии интервала QT отмечалось у 7,6% больных, а с регистрацией поздних потенциалов желудочков – у 4,6%. К группе высокого риска развития злокачественных аритмий были отнесены 12,3% больных ССД [24].

В небольшом исследовании A.Hermosillo и соавт. был проведен анализ ВРС у 17 больных с разными клиническими формами ССД и 17 здоровых людей. У больных ССД отмечалось уменьшение соотношения HF/TP ($p<0,05$), а также LF/HF по сравнению с контролем [26].

Интересные результаты были получены при сопоставлении данных ХМ-ЭКГ с перфузией миокарда у больных ССД [17]. Всем больным были выполнены ЭКГ, 24-часовое ХМ-ЭКГ, измерение интервала QT и его дисперсии и анализ ВРС, а также сцинтиграфия миокарда. У 23 (60,5%) пациентов имелись дефекты перфузии миокарда. Максимальные интервалы QTc и QT и дисперсия QTc были значительно увеличены у пациентов с ССД по сравнению с контрольной группой, при этом различия были более выражены у больных с дефектами перфузии миокарда. В то же время результаты измерения интервалов QT существенно не отличались у больных, у которых имелись и отсутствовали дефекты перфузии миокарда. Продемонстрировано снижение показателей ВРС и увеличение интервала QT и их связь с неблагоприятным прогнозом у всех пациентов с ССД, как с дефектами, так и без дефектов перфузии миокарда. При этом соотношение между LF и HF было одинаковым во всех группах [17].

M.Di Franco и соавт. сопоставили результаты оценки автономной функции сердца с помощью ВРС и повреждение микрососудов, выявленное при капилляроскопии ногтевого ложа у пациентов с ССД. Авторы полагают, что сочетание вегетативной дисфункции с более тяжелым повреждением микрососудов может указывать на высокий риск сердечной смерти [34].

P.Pancera и соавт. изучали ВРС в положении лежа и стоя у 10 больных ССД, 12 больных с первичным синдромом Рейно и 14 здоровых людей [27]. ВРС в положении лежа была снижена у пациентов с ССД по сравнению с больными с первичным синдромом Рейно и здоровыми добровольцами ($p<0,002$). Низкочастотный компонент у пациентов с ССД был выше, чем в контрольной группе. При изменении положения тела у больных ССД ВРС менялась значительно в меньшей степени, чем в группах сравнения. У пациентов с ССД была выявлена значимая корреляция между высокочастотной мощностью спектра и показателями функции легких – остаточным объемом, общей и жизненной емкостью легких, в связи с чем было высказано предположение, что легкие играют важную роль в модуляции ВРС [27].

Заключение

До настоящего времени полной и детальной картины автономной нейропатии сердца при ССД нет, имеются только фрагментарные данные, полученные при изучении небольших групп больных. В совокупности данные литературы позволяют считать установленным фактом, что при ССД по сравнению с контролем имеется снижение ВРС. В отдельных работах выявлены отрицательные корреляции ВРС с поражением легких, однако показатели ВРС в сопоставлении с клиническими проявлениями болезни изучены недостаточно. Представляется важным то, что нарушения ВРС могут быть выявлены у больных ССД без явных клинических проявлений склердермической кардиопатии, т.е. они могут быть ранними (доклиническими) признаками дисфункции сердечно- сосудистой системы. Дисфункция автономной нервной системы выражена у больных ССД в разной степени, в том числе более чем в 10% случаев – значительно. Некоторые проявления ВРС (тахикардия, циркадная ВРС и значения спектральной мощности) расцениваются как предикторы злокачественной аритмии и внезапной смерти, т.е. выступают как факторы риска неблагоприятного прогноза ССД. Больных с очень низкими показателями ВРС выделяют в группу риска развития злокачественных аритмий. Своевременная диагностика нарушений ВРС при ССД имеет важное значение для выявления больных с высоким риском кардиальных осложнений и позволяет принять профилактические меры и начать соответствующую терапию на ранних стадиях заболевания [29]. Нарушения функций вегетативной нервной системы у больных ССД нуждаются в дальнейшем изучении, однако уже сейчас очевидна перспективность применения неинвазивной оценки ВРС при этом заболевании.

1. Гусева Н.Г. Системная склеродермия и псевдосклеродермические синдромы. М., 1993.
2. Elhai M, Meune C, Avouac J et al. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Rheumatology (Oxford) 2012;51(6):1017-26.
3. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. Medicine (Baltimore) 2002;81(2):139-53.
4. Bienias P, Ciurzyński M, Glińska-Wielochowska M et al. Heart rate turbulence assessment in systemic sclerosis: the role for the detection of cardiac autonomic nervous system dysfunction. Rheumatology (Oxford) 2010;49(2):355-60.
5. Алекперов Р.Т. Склеродерическая ангиопатия: факторы патогенеза и классификация. Дисс. ... доктора мед. наук, 2004.
6. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, Antman EM, et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A

rheum1_Layout 1 09.03.15 10:59 Page 65

report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). J Am Coll Cardiol 1999;34(3):890-911.
7. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, et al. Regression and progression of cardiac sympathetic dysinnervation complicating diabetes: an assessment by C-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. Metabolism 1999;48(1):92-101.
8. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987;59(4):256-62.
9. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. Circulation 1992;85(1):164-71.
10. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. J Am Coll Cardiol 2008;51(18):1725-33.
11. Lombardi F, Stein PK. Origin of heart rate variability and turbulence: an appraisal of autonomic modulation of cardiovascular function. Front Physiol 2011 Dec 8;2:95.
12. Hainsworth R. Physiology of the cardiac autonomic system. In: Malik M. (ed) Clinical Guide to Cardiac Autonomic Tests, The Netherlands: Kluwer Academic publishers; 1998, 3-28.
13. Hartikainen JEK, Tahvanainen KUO, Kuusela TA. Short-term measurement of heart rate variability. In: Malik M. (ed) Clinical Guide to Cardiac Autonomic Tests, The Netherlands: Kluwer Academic publishers; 1998, 149-76.
14. Баевский Р.М. и др. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2001;3:106-7.
15. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Special report. Circulation 1996;93:1043-65.
16. Stein PK, Le Q, Domitrovich PP. CAST Investigators. Development of more erratic heart rate patterns is associated with mortality postmyocardial infarction. J Electrocardiol 2008;41(2):110-5.
17. Sgreccia A, et al. QT interval and QT dispersion in systemic sclerosis (scleroderma). J Intern Med 1998;243(2):127-32.
18. Spiegel J. Diagnostic and pathophysiological impact of myocardial MIBG scintigraphy in Parkinson's disease. Parkinsons Dis 2010;2010:295346.
19. Laganà B, Gentile R, Vella C et al. Heart and autonomic nervous system in connective tissue disorders. Recenti Prog Med 1997;88(12):579-84.
20. Дряженкова И.В. Вариабельность сердечного ритма у больных ревматического профиля. Вестник аритмологии 2003;31:41-3.
21. Новикова Д.С. и др. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца у больных псориатическим артритом. Терапевтический архив 2009;6:47-52.
22. Новикова Д.С. Безболевая ишемия миокарда, нарушения вегетативной регуляции сердечной деятельности и эластических свойств артерий у женщин с ревматоидным артритом. Автореферат дисс. ... доктора мед. наук, 2013.
23. Филимонова О.Г. и др. Особенности вегетативной регуляции у больных псориатическим артритом. Сибирский медицинский журнал 2008;6:31-3.
24. Лазарева Н.В. Вегетативная регуляция деятельности сердца и проаритмическая настроенность миокарда у больных системной склеродермией. Автореферакт дисс. ... канд. мед. наук, 2011.
25. Adlan AM, Lip GY, Paton JF et al. Autonomic function and rheumatoid arthritis. A systematic review. Semin Arthritis Rheum 2014;44(3):283-304.
26. Hermosillo AG, Ortiz R, Dabague J et al. Autonomic dysfunction in diffuse scleroderma vs CREST: an assessment by computerized heart rate variability. J Rheumatol 1994;21(10):1849-54.
27. Pancera P, Sansone S, Presciuttini B, et al. Autonomic nervous system dysfunction in sclerodermic and primary Raynaud's phenomenon. Clin Sci (Lond) 1999;96(1):49-57.
28. Wranicz JK, Strzondała M, Zielińska M. et al. Evaluation of early cardiovascular involvement in patients with systemic sclerosis. Przegl Lek 2000;57(7-8):389-92.
29. Othman KM, Assaf NY, Farouk HM, Aly Hassan IM. Autonomic dysfunction predicts early cardiac affection in patients with systemic sclerosis. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord 2010;3:43-54.
30. Ferri C, Emdin M, Giuggioli D. et al. Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: time and frequency domain 24 hour heart rate variability analysis. Br J Rheumatol 1997;36(6):669-76.
31. Bietous-Wilk A, Poreba M, Staniszewska-Marszałek E. et al. Electrocardiographic evaluation in patients with systemic scleroderma and without clinically evident heart disease. Ann Noninvasive Electrocardiol 2009;14(3):251-7.
32. Kawase H, Maeda M, Horai T. et al. Autonomic nerve function in patients with systemic scleroderma using heart rate variability analysis. Rinsho Byori 2006;54(4):325-8.
33. Di Franco M, Paradiso M, Riccieri V. et al. Autonomic dysfunction and microvascular damage in systemic sclerosis. Clin Rheumatol 2007;26(8):1278-83.
34. Malik M, Camm AJ. Components of heart rate variability - what they really mean and what we really measure. Am J Cardiol 1993;72(11):821-2.
35. Niskanen J-P, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. Computer Methods and Programs in Biomedicine 2004;76(1):73-81.
36. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decadesю J Am Coll Cardiol 1998;31(3):593-601.
37. Komocsi A, Vorobcsuk A, Faludi R et al. The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Rheumatology (Oxford) 2012;51(6):1027-36.
38. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M. et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. Ann Rheum Dis 2010;69(10):1809-15.
39. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Marangoni RG, et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. J Rheumatol 2012;39(10):1971-8.
40. Al-Dhaher FF, Pope JE, Ouimet JM. Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. Semin Arthritis Rheum 2010;39(4):269-77.

Heart rate variability in systemic sclerosis

E.O. Cheremukhina, L.P. Anan'eva, D.S. Novikova, R.T. Alekperov

The authors review data on heart rate variability (HRV) in patients with systemic sclerosis (SSc). The full and detailed pattern of autonomic dysfunction of cardiac activity in SSc is not established. The information on the diagnostic and prognostic significance of HRV in SSc is limited. The majority of studies were conducted in small cohorts of patients. It was shown that certain parameters of HRV (tachycardia, circadian heart rate variability, power spectrum values) may be predictors of malignant arrythmia and sudden death. Timely identificaton of HRV abnormalities in patients with SSc may be important for assessment of high risk of cardiovascular complications to implement the preventive measures and to start treatment at early stages of disease.

Key words. *Systemic sclerosis, heart rate variability, autonomic neuropathy.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2015, 24 (1), 61-65.

systreview1_Layout 1 09.03.15 11:05 Page 66

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ОБЗОР

Систематизированный обзор использования лекарственных средств во время беременности. I. Дизайн и методологическое качество исследований

О.В. Решетько, К.А. Луцевич

ГБОУ ВПО "Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского" Минздрава РФ

Цель. Проанализировать научные статьи, содержащие информацию об использовании в амбулаторных условиях рецептурных препаратов во время беременности, в целом, по терапевтическим категориям и фетальному риску.

Материал и методы. Обзор состоит из двух частей: 1) дизайн и методологическое качество исследований и 2) антенатальное потребление и оценка профилей польза/риск фармацевтических продуктов. Поиск проводился в электронных базах данных PubMed (Medline) и Embase с использованием следующих ключевых слов: *drug utilization, pharmacoepidemiology, prescription drugs* и *pregnancy*. В систематизированный анализ было включено 58 исследований, опубликованных на английском языке с января 1990 по апрель 2013 гг.

Результаты. В первой части обзора показано, что дизайн и выбор методов анализа данных и представления результатов в основном различаются по всем опубликованным исследованиям. Продемонстрирована широкая вариабельность оценки использования рецептурных препаратов в целом при беременности (от 27% до 93% беременных женщин использовали, по крайней мере, один препарат, исключая витамины и минералы).

Заключение. Опубликованные данные подтверждают различия в методах исследования, затрудняющие сравнение оценки использования лекарственных средств во время беременности.

Ключевые слова. *Фармакоэпидемиология, лекарственные средства, беременность, систематизированный обзор.*

Клин. фармакол. тер., 2015, 24 (1), 66-71.

Адрес: Саратов, 410012, ул. Большая Казачья, 112, Саратовский государственный медицинский университет.

Инициированные после известной талидомидной трагедии 60-х гг. прошлого века фармакоэпидемиологические исследования свидетельствуют о широком применении лекарственных средств (ЛС) беременными женщинами. Опубликованный в 1990 г. систематизированный обзор исследований, проведенных в 1967-1987 гг. (n=82525 женщин), показал, что частота назначения ЛС, включая витаминно-минеральные комплексы, во время беременности составляла от 82% до 100%. Среднее число препаратов, которые женщины применяли во время одной беременности, составило 4,7. Чаще всего использовали антацидные и противорвотные препараты, анальгетики и противомикробные средства. Большинство женщин принимали некоторые формы витаминных и/или минеральных добавок, особенно препараты железа [1]. Эти данные получили подтверждение в международном многоцентровом исследовании CGDUP (Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy), предпринятом в 1987 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Использование ЛС во время беременности, родов и в послеродовом периоде оценивали у 14778 женщин из 22 стран мира [2].

В последние годы использование ЛС в период беременности в развитых странах изучают преимущественно с привлечением прежде отсутствовавших административных и медицинских баз данных. Это предопределило появление в 2011 г. систематизированного обзора J.R.Daw и соавт., в который были включены опубликованные с 1989 г. по апрель 2010 г. исследования, проведенные только в экономически развитых странах [3]. Указанный обзор был принят нами в качестве отправной точки для более широкого обобщения и систематизации данных об использовании ЛС при беременности.

systreview1_Layout 1 09.03.15 11:05 Page 67

Учитывая важность методологии изучения использования и безопасности ЛС при беременности, в первой части нашего обзора проанализированы дизайн, методические особенности и ограничения исследований.

Исследования лекарственного потребления (drug utilization) у этой уязвимой группы пациентов должны определить не только частоту применения ЛС с указанием терапевтического профиля, но и выяснить качество их использования, проведя аудит соответствия практики назначения применяемым классификационным системам фетального риска ЛС. Кроме того, важно обнаружить возможную временну́ю тенденцию изменений вышеуказанных факторов и охарактеризовать детерминанты использования ЛС (зависимость от возраста, образования, социально-экономического статуса и поведенческих особенностей матери, квалификации врачебного персонала и/или состояния национальной системы здравоохранения). При этом основной целью сбора данных для анализа использования ЛС при беременности должна рассматриваться возможность мониторинга нежелательных исходов, связанных как с фармакотерапией, так и влиянием разнообразных вмешивающихся факторов.

Материал и методы

Критерии включения/исключения, поиск и скрининг исследований. Критериями включения исследований в систематизированный анализ были следующие: 1) оценка общего уровня использования и терапевтического профиля ЛС и их воздействия на плод в течение всего периода гестации; 2) изучение только определенного периода гестации или специфических терапевтических групп как с проведением, так и без проведения оценки общего уровня использования всех назначаемых ЛС и 3) определение препаратов, противопоказанных во время беременности или обладающих потенциальным риском для плода. Исследования не имели методических ограничений. При этом были исключены исследования, предметом анализа которых были не беременность или беременные женщины, а, к примеру, изучение числа пренатальных визитов с назначением лечения.

Поиск исследований, опубликованных между январем 1990 и апрелем 2013 гг., проводили в электронных базах данных PubMed (Medline) и Embase, используя ключевые слова *drug utilization, pharmacoepidemiology, prescription drugs, pregnancy*. Идентификацию англоязычных оригинальных источников проводили в три этапа: просмотр заголовков, аннотаций и полнотекстовых статей. В выявленных публикациях библиографические ссылки также были подвергнуты дальнейшей обработке с целью дополнительного поиска исследований, отвечающих критериям включения в систематизированный обзор.

Оценка исследований. По специально разработанной форме был проведен сбор и обобщение данных сравнительных характеристик, основных результатов и выводов исследований. В первую очередь, была суммирована детальная информация по методологии всех вошедших в обзор исследований, включая отбор пациентов, структуру исследований, идентификацию и характеристику беременностей (место, время и исход родов, число родов в прошлом), установление гестационного возраста, тип источника данных, классификационные системы терапевтических групп и категорий потенциальных фетальных рисков назначаемых ЛС. Результаты исследований были представлены в виде ряда параметров: 1) доля женщин, использовавших один или более препаратов на протяжении всей беременности; 2) среднее/медиана числа различных ЛС, используемых женщинами; 3) доля женщин, получавших одно или более назначений ЛС по триместрам; 4) доля женщин, использующих ЛС наиболее часто назначаемых терапевтических групп; 5) доля женщин, подвергшихся воздействию специфических ЛС с потенциальным фетальным риском.

Результаты и обсуждение

Отбор и характеристика исследований. По теме обзора в электронных базах данных было обнаружено 3493 литературных источников. После просмотра заголовков и аннотаций для дальнейшей оценки были отобраны 118 статей. В таблице представлены основные характеристики 58 исследований, включенных в систематизированный обзор, основу которого составили европейские (38 исследований; 65,5%) и североамериканские (7 из США и 7 из Канады; 24,1%) исследования. Кроме того, в обзор были включены два исследования из Австралии (3,5%) и четыре – из стран Азии и Африки (6,9%). В Европе наибольшее число исследований (12) было проведено в северных странах, шесть – во Франции, пять – в Германии и по четыре – в Великобритании и Нидерландах. Исследования проводились в период между 1981 и 2009 гг., 2/3 исследований были опубликованы за последние десять лет (2003-2012 гг.) [4-61].

Следует отметить, что использование в ряде публикаций одной и той же когорты пациентов, отобранных в один и тот же период времени, позволило представить их как результат одного исследования [10,11,15,16,18-22,42,43]. Если это сделать было невозможно, то данные таких работ были представлены раздельно [23,24,32,39]. С учетом критериев включения и исключения изучение использования ЛС в целом на протяжении всей беременности проводилось в 36 (62,1%) исследованиях, в ряде которых также рассматривались как отдельные триместры гестации, так и терапевтические группы или потенциальный фетальный риск ЛС. В некоторых исследованиях изучалось использование ЛС только в начальном периоде гестации (6; 10,3%) [9,16,30,52,53,56] и в отдельные триместры (1; 1,7%) [54], препаратов отдельных терапевтических групп (11; 19%) [21,22,28,34-37,39,48,50,51] или с потенциальным фетальным риском (4; 6,9%) [19,26,42,43]. В некоторых исследованиях одной из целей было изучение временно́й тенденции [57] и факторов, детерминирующих использование ЛС [6,16,29,59], сравнение валидности методов сбора данных [5,55].

Отбор пациентов и структура исследований. Отбор пациентов был либо из подлежащих страховой защите (16; 27,6%), либо был представлен беременными из одной страны (10; 17,2%), нескольких стран (3; 5,2%) или проживающими в одном (22; 37,9%) или нескольких (3; 5,2%) регионах страны. В одной работе представлен анализ как межрегионального, так и национального набора пациентов (1,7%) [57]. Что касается многоцентровых исследований (3; 5,2%), проводившихся на базе нескольких больниц или клиник, они были рандомизированными или одномоментными

systreview1_Layout 1 09.03.15 11:05 Page 68

[7,27,54]. Особое значение имеет структура исследования, от которой зависит доказательность его результатов, представленная либо кросс-секционными (cross-sectional; синоним: одномоментные, поперечного среза), либо лонгитудинальными (longitudinal; синоним: продольные, когортные) исследованиями, которые, в свою очередь, могут быть проспективными или ретроспективными.

Идентификация и характеристика беременностей, установление гестационного возраста. В большинстве включенных в обзор исследований идентификация беременностей осуществлялась через медицинские регистры [12,13,17-19,28,30,36,41-46,48,50,55,58], истории болезни [7,9,24,37,39,40,47,49,52,54,61] и свидетельства о регистрации рождения ребенка [10,11,26,29,35]. В оставшихся исследованиях беременности были идентифицированы специально разработанным методом [23,32,34], во время национального опроса беременных [31,57], либо на основании предыдущего когортного исследования [25,27,53], или методика получения информации не была указана [4-6,14-16,20-22,33,38,56, 60]. В исследованиях преимущественно анализировались беременности, исходом которых было рождение живых детей [4,5,10-12,23,29,31,32,34,37,44,51,59-61]. В некоторых исследованиях сообщалось о включении беременностей, закончившихся родами как в срок, так и замерших [13,18,19,24,28,40-43,46,48,49], или закончившихся медицинским или спонтанным абортами [41,45,48,58]. При этом редко учитывалось число родов в прошлом, хотя в ряде исследований для каждой женщины рассматривалась только первая беременность [11,18,19,29,32,40,41,48,50-52].

Изучение потребления ЛС в антенатальный период с использованием административных баз данных требует точного установления гестационного возраста. Несмотря на преимущества баз данных историй болезни, в них часто отсутствует необходимая информация, в частности, касающаяся последнего менструального цикла и продолжительности гестации, что не позволяет установить время зачатия. Разработаны компьютерные алгоритмы с целью идентификации триместров гестации при отсутствии таких данных [24,30]. В ряде исследований использовали реальный гестационный возраст, исходя из записи о рождении младенца или регистра беременных [10,11,13,26,29,35,36,41-45,48, 50,55,61]. В других исследования сделано допущение, что все беременности завершились родами в срок с варьированием продолжительности гестации от 270 до 280 дней [18-24,32,40,51], либо гестационный возраст оценивали на основании опроса беременных женщин [4,14,25,31,57]. В некоторых случаях информация о том, как был установлен гестационный возраст, отсутствовала [13,17,53, 60].

Источники и инструменты сбора данных, методологическое качество исследований. Как следует из таблицы, существуют различные подходы к сбору данных об использовании ЛС при беременности, включая получение информации из историй болезни (2; 3,5%), интервью (14; 24,1%), заполнение анкет (2; 3,5%) или комбинацию этих подходов (6; 10,3%). Однако этими методами надежные данные о потреблении ЛС беременными получить трудно, так как не учитывается приверженность к лечению [55]. Кроме того, только в некоторых таких исследованиях была собрана информация об акушерском анамнезе, образе жизни и демографические характеристики женщин, которые могут повлиять на профиль использования ЛС. В то же время значительное количество данных относительно использования ЛС во время беременности в настоящее время доступно как часть баз данных, ведущихся с административными, коммерческими или клиническими целями (34; 58,6%). Главным преимуществом исследований, опирающихся на эти базы данных, является полнота регистрации и проспективный сбор данных. Наиболее частым источником информации о назначении ЛС беременным были базы данных обращений в аптеку, которые часто включали только медикаменты, подлежащие страховому возмещению [10,11,17-24,29,32,34,36,39-41,44-46,50, 56,58,60,61]. В большинстве случаев такие назначения состояли преимущественно из всех отпущенных ЛС, хотя это не всегда было ясно из предоставляемой авторами информации.

Обычно обсуждаемые вопросы, связанные с методологией исследования, включают обоснованность информации о связи лекарственного воздействия и исхода беременности, репрезентативность исследуемой популяции, отбор контрольной группы и доступность необходимой информации о потенциальных привходящих (вмешивающихся; confounders) факторах [62,63]. Методологические различия в сборе данных в исследованиях затрудняют сравнительную оценку потребления ЛС непосредственно во время беременности. Общей проблемой является отсутствие достаточной статистической мощности, позволяющей оценить увеличение риска нежелательных исходов беременности, связанных с лекарственным воздействием. Обращает на себя внимание неоднородность методов исследования использования ЛС при беременности. Хотя основанные на данных регистров исследования рассматриваются как наиболее точные, детальное сравнение назначаемых ЛС также затруднительно. Причиной является отсутствие единых стандартов сообщений и различия в регулировании страхового возмещения для рецептурных препаратов в разных странах. Признано, что не существует единого подхода для описания полного спектра рисков или пользы, связанных с использованием ЛС в период беременности. При этом методологические ограничения связанные с традиционным дизайном обсервационных исследований (случай-контроль, проспективные когортные и регистры беременных) заставляют разрабатывать новые подходы, например, использование дополняющих друг друга административных баз данных (linked administrative databases), позволяющих проводить ретроспективные когортные исследования [64]. В нашем обзоре такого типа исследования составили почти четвертую часть (14; 24,1%) [10,11,18,29,36,40,

systreview1_Layout 1 09.03.15 11:05 Page 69

ТАБЛИЦА. Основные характеристики включенных в систематизированный обзор исследований использования ЛС во время беременности

Авторы	Год публ.	Страна	Отбор пациенток	Дизайн исследования	Год(ы) родов или период исследования	Число пациенток/беременностей, n	Источник информации	Прием ЛС во время всей беременности, %	Среднее число ЛС во время одной беременности
Rubin [4]	1993	США	Межрегиональный	Рандомизированное	1981-1987	2752	Интервью	68[а]	1,8
de Jong [5]	1993	Нидерланды	Региональный	Когортное ретроспект.	1990	295	Интервью	79[а]	2,3
Bonassi [6]	1994	Италия	Межрегиональный	Рандомизированное	1989-1990	3111	Интервью	82,7	2,17
Reimann [7]	1996	Германия	Многоцентровой	Рандомизированное	1987	300	Интервью+и/б	61	2,5
Irl [8]	1997	Германия	Региональный	Когортное проспективное	1995-1997	921	Интервью	84	4,7
Jimenez [9]	1998	Испания	Региональный	Поперечный срез	1992-1993	272	Интервью	62[а]	-
Olesen [10,11]	1999	Дания	Региональный	Когортное ретроспект.	1991-1996	16001/15756	База данных	44,2[г]	2,6
De Vigan [12]	1999	Франция, Италия, Великобритания, Нидерланды	Международный	Когортное ретроспект.	1989-1992	1134	Интервью	64,1[г]	-
Lacroix [13]	2000	Франция	Страховая защита	Рандомизированное	1996	1000	И/б	99	13,6
Donati [14]	2000	Италия	Межрегиональный	Рандомизированное	1995-1996	9004	Интервью	75[а]	1,7
Nordeng [15,16]	2001	Норвегия, Швеция	Международный	Когортное проспективное	1986-1988	1945	Интервью	86/56[г]	2,9/2,6[г]
Beyens [17]	2003	Франция	Страховая защита	Рандомизированное	1996-1997	911	База данных	91,5	10,9
Malm [18,19]	2003	Финляндия	Национальный	Когортное ретроспекти.	1999	43470	База данных	46,2[г]	2,1
Egen [20-22]	2004	Германия	Страховая защита	Когортное ретроспект.	2000-2001	41293	База данных	96,4/85,2[г]	4,0/2,0[г]
Schirm [23]	2004	Нидерланды	Региональный	Поперечный срез	1997-2001	7500	База данных	85,6/69,2[г]	-
Andrade [24]	2004	США	Страховая защита	Когортное ретроспект.	1996-2000	152531	База данных	82/64[г]	1,7
Headley [25]	2004	Великобритания	Региональный	Когортное проспективное	1991-1992	14119/11545	Анкеты	92,4/83[г]	-
Cooper[а] [26]	2004	США	Страховая защита	Когортное ретроспект.	1995-1999	95284	База данных	-	-
Riley [27]	2005	США	Многоцентровой	Когортное	2001-2003	1626	И/б+Анкеты	56[г]	2,2/1,9[г]
Asker[б] [28]	2005	Швеция	Национальный	Когортное проспективное	1995-2002	665572	База данных	-	-
Olesen [29]	2006	Дания	Региональный	Когортное проспективное	1991-1998	19874	База данных	46,8[г]	2,6
Hardy [30]	2006	Великобритания	Национальный	Когортное ретроспект.	1991−1999	81975	База данных	65[а]	-
Garriguet [31]	2006	Канада	Национальный	Рандомизированное	2002-2003	20738	Интервью	27[г]	-
Bakker [32]	2006	Нидерланды	Региональный	Поперечный срез	1994-2003	5412	База данных	79,1	-
Al-Humayyd [33]	2006	Саудовская Аравия	Региональный	Рандомизированное	2004-2005	727	И/б	69	2,87/1,4[г]
Ververs[б] [34]	2006	Нидерланды	Страховая защита	Когортное ретроспект.	2000-2003	29005	База данных	-	-
Cooper[б] [35]	2007	США	Страховая защита	Когортное ретроспект.	1999-2003	105335	База данных	-	-
Ramos[б] [36]	2007	Канада	Региональный	Когортное проспективное	1998-2002	97680	База данных	-	-
Cuevas[б] [37]	2007	Испания	Региональный	Когортное проспективное	2006	1332	Интервью	-	-
Sawalha [38]	2007	Палестина	Региональный	Поперечный срез	2006	218	Интервью	56	1,6
Andrade[б] [39]	2008	США	Страховая защита	Когортное ретроспекти.	2001-2005	118935/106629	База данных	-	-
Gagne [40]	2008	Италия	Региональный	Когортное ретроспект.	2004	33343	База данных	70,3/48[г]	1,8
Engeland [41]	2008	Норвегия	Национальный	Когортное ретроспекти.	2004-2006	106329	База данных	57	3,3
Yang[а] [42,43]	2008	Канада	Региональный	Когортное	1997-2000	18575	База данных	-	-
Lacroix [44]	2009	Франция	Страховая защита	Когортное проспективное	2004-2005	10008	База данных	95/93[г]	11
Kulaga [45]	2009	Канада	Страховая защита	Поперечный срез	1998-2002	109344	База данных	56	-
Colvin [46]	2009	Австралия	Страховая защита	Когортное ретроспект.	2002-2005	98265	База данных	28	3,8
Kebede [47]	2009	Эфиопия	Региональный	Поперечный срез	2007	1268	Интервью+и/б	71,3/37,2[г]	1,0-3,0
Viktil[б] [48]	2009	Норвегия	Национальный	Когортное ретроспект.	2004-2006	106329	База данных	-	-
Irvine [49]	2010	Великобритания	Региональный	Когортное ретроспект.	2007	3937	База данных	85,2	-
Santos[б] [50]	2010	Канада	Страховая защита	Когортное ретроспект.	1998-2003	97680	База данных	-	-
Petersen[б] [51]	2010	Великобритания	Национальный	Когортное ретроспект.	1992-2007	114999	База данных	-	-
Cleary [52]	2010	Ирландия	Региональный	Когортное проспективное	2000-2007	61252	Интервью	39,2[а]	-
Zhu [53]	2010	Китай	Региональный	Поперечный срез	2008-2009	4290	Интервью	75,9[а]	1,43[а]
Leppee[б] [54]	2010	Хорватия	Многоцентровой	Поперечный срез	2004	893	Интервью+и/б	-	-
Stephansson [55]	2011	Швеция	Национальный	Когортное ретроспект.	2007	102995	База данных	57,6	-
Autret-Leca[а] [56]	2011	Франция	Страховая защита	Когортное ретроспект.	2006-2007	1793	База данных	-	4,88[а]
Mitchell [57]	2011	США	Межрегиональный	Случай-контроль	1976-2008	25313	Интервью	70[г]	1,8[г]
			Национальный	Случай-контроль	1997-2003	5008	Интервью	49,4[г]	0,9[г]
Artama [58]	2011	Финляндия	Национальный	Когортное ретроспект.	1996-2006	739924	База данных	45,4	-
Sawicki [59]	2011	Австралия	Региональный	Поперечный срез	2009	819	Анкеты	26,5	-
Crespin [60]	2011	Франция	Страховая защита	Когортное ретрослект.	2007	23898	База данных	96,2	-
Daw [61]	2012	Канада	Региональный	Когортное ретроспект.	2001-2006	163082	База данных	63,5/62,9[г]	2,66

Примечание: а - исследование ЛС с потенциальным фетальным риском; б - исследование ЛС отдельной фармакотерапевтической группы; в - включены безрецептурные препараты; г - исключая витамины и минералы; д - в раннем периоде беременности; и/б - истории болезни

41,46,48-50,55,58,61].

Системы классификации терапевтических групп и потенциальных фетальных рисков ЛС. В фармакоэпидемиологических исследованиях используемые медикаменты классифицируются согласно кодам системы АТС, предложенной ВОЗ (Anatomical Therapeutic Chemical) [65]. Кроме того, M.K.Bakker и соавт. предложили разделять ЛС на три категории: (1) для хронического использования, (2) случайного и кратковременного, а также (3) при связанных с беременностью состояниях [32]. Вместе с тем с целью безопасного применения ЛС при беременности Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) США рекомендовало классифицировать ЛС на пять основных категорий (A, B, C, D и X) согласно потенциальному риску для

systreview1_Layout 1 09.03.15 11:05 Page 70

плода [66]. Кроме этой классификации используются австралийская (Australian Drug Evaluation Committee, ADEC) и шведская (Swedish Catalogue of Approved Drugs, FASS) классификации, которые более детализированы в части анализа категории B, когда лекарственные препараты подразделяются еще и на группы, соответствующие определенной степени риска. ЛС могут быть отнесены к “возможно безопасным” (по FDA категории A и B, по FASS и ADEC категории A, B1 и B2), “потенциально опасным” (по FDA категория C, по FASS и ADEC категории B3 и C) и “явно опасным”, состоящей из препаратов с доказанным риском и противопоказанных при беременности (по FDA и ADEC категории D и X, по FASS категория D) [67,68].

В более чем половине включенных в обзор исследований указано, что ЛС были классифицированы в соответствии с системой АТС [5,9-12,15,16,18,20-23,25,28, 29,32,34,40,41,44,46,48,50, 52-56,58-61]. В двух исследованиях использование ЛС анализировали в категориях, первоначально предложенных M.K.Bakker и соавт. [32,41]. Примерно в трети исследований, изучавших использование ЛС в целом в период беременности, учитывали риск для плода. В качестве параметра подходящего использования ЛС во время беременности почти в половине исследований была применена классификационная система их фетального риска. В большинстве случаев это была система FDA [13,21,24,26,27,38,40,42, 43,47-49,52,54,61], гораздо реже – ADEC [23,32,46], FASS [10,19,58] или комбинация систем [34,40]. Также использовался перечень потенциально тератогенных медикаментов, разработанный самими авторами [17,20,56], привлекая экспертов [45] или обращаясь к справочной литературе и руководствам [33,49], что делает результаты исследований трудно сравнимыми.

В заключение первой части обзора следует отметить, что на оценке общей частоты использования ЛС в течение всей беременности сфокусированы почти 2/3 вошедших в систематизированный обзор исследований. При этом опубликованные данные подтверждают различия в методах исследования, затрудняющие сравнение оценки использования ЛС во время беременности. Наблюдается широкая вариабельность оценки использования рецептурных препаратов в целом при беременности, когда от 27% до 93% беременных женщин использовали, по крайней мере, один препарат, исключая витамины и минералы. В связи с этим процедура сбора данных о потреблении ЛС при беременности требует единого подхода, что позволило бы при сравнительном изучении оказания антенатальной лекарственной помощи в различных странах преодолеть трудности, о которых пойдет речь во второй части обзора.

1. Bonati M, Bortolus R, Marchetti F, et al. Drug use in pregnancy: an overview of epidemiological (drug utilization) studies. Eur J Clin Pharmacol 1990;38:325-8.
2. Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy (CGDUP). Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. Int J Gynecol Obstet 1992;39:185-96.
3. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011;20:895-902.
4. Rubin JD, Ferencz C, Loffredo C. Use of prescription and non-prescription drugs in pregnancy. J Clin Epidemiol 1993;46:581-9.
5. De Jong-van den Berg LTW, Waardenburg CM, Haaijer-Ruskamp FM, et al. Drug use in pregnancy: a comparative appraisal of data collecting methods. Eur J Clin Pharmacol 1993;45:9-14.
6. Bonassi S, Magnani M, Calvi A, et al. Factors related to drug consumption during pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1994;73:535-40.
7. Reimann I, Karpinsky C, Hoffmann A. Epidemiological data on drug use during pregnancy in Thuringia, East Germany, 1993. Int J Clin Pharmacol Ther 1996;34:80-83.
8. Irl C, Hasford J. PEGASUS project - a prospective cohort study for the investigation of drug use in pregnancy. Int J Clin Pharm Ther 1997;35:572-6.
9. Jimenez B, Bosch F, Lopez A, et al. Patterns of regular drug use in Spanish childbearing women: changes elicited by pregnancy. Eur J Clin Pharmacol 1998;54:645-51.
10. Olesen C, Sorensen HT, de Jong-van den Berg L, et al. Prescribing during pregnancy and lactation with reference to the Swedish classification system: a population-based study among Danish women. Acta Obstet Gynecol Scand 1999;78:686-92.
11. Olesen C, Steffensen FH, Nielson GL, et al. Drug use in first pregnancy and lactation: a population-based survey among Danish women. Eur J Clin Pharmacol 1999;55:139-44.
12. De Vigan C, De Walle HEK, Cordier S, et al. Therapeutic drug use during pregnancy: a comparison in four European countries. J Clin Epidemiol 1999;52:977-82.
13. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. Lancet 2000;356:1735-6.
14. Donati S, Baglio G, Spinelli A, Grandolfo ME. Drug use in pregnancy among Italian women. Eur J Clin Pharmacol 2000;56:323-8.
15. Nordeng H, Eskild A, Nesheim BI, Jacobsen G. Drug use in pregnancy among parous Scandinavian women. Norw J Epidemiol 2001;11:97-103.
16. Nordeng H, Eskild A, Nesheim BI, et al. Drug use during early pregnancy. The impact of maternal illness, outcome of prior pregnancies and socio-demographic factors. Eur J Clin Pharmacol 2001;57:259-63.
17. Beyens MN, Guy C, Ratrema M, Ollanger M. Prescription of drugs to pregnant women in France: the HIMAGE study. Therapie 2003;58:505-11.
18. Malm H, Martikainen J, Klaukka T, Neuvonen J. Prescription drugs during pregnancy and lactation - a Finnish register-based study. Eur J Clin Pharmacol 2003;59:127-33.
19. Malm H, Martikainen J, Klaukka T, Neuvonen PJ. Prescription of hazardous drugs during pregnancy. Drug Saf 2004;27:899-908.
20. Egen-Lappe V, Hasford J. Drug prescription in pregnancy: analysis of a large statutory sickness fund population. Eur J Clin Pharmacol 2004;60:659-66.
21. Amann U, Egen-Lappe V, Strunz-Lehner C, Hasford J. Antibiotics in pregnancy: analysis of potential risks and determinants in a large German statutory sickness fund population. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2006;15:327-37.
22. Markl GE, Strunz-Lehner C, Egen-Lappe V, Hasford J. Prescribing patterns of anti-emetic drugs during pregnancy in Germany. Arch Gynecol Obstet 2007;275:461-7.
23. Schirm E, Meijer WM, Tobi H, de Jong-van den Berg L. Drug use by pregnant women and comparable non-pregnant women in the Netherlands with reference to the Australian classification system. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004;114:182-8.
24. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, et al. Prescription drug use in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2004; 191:398-407.
25. Headley J, Northstone K, Simmons H, et al. Medication use during pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Eur J Clin Pharmacol 2004;60:355-61.
26. Cooper WO, Hickson GB, Ray WA. Prescriptions for contraindicated category X drugs in pregnancy among women enrolled in TennCare. Paediatr Perinat Epidemiol 2004;18:106-11.
27. Riley EH, Fuentes-Afflick E, Jackson RA, et al. Correlates of prescription drug use during pregnancy. J Women’s Health 2005;14:401-9.
28. Asker C, Norstedt Wikner B, Kallen B. Use of antiemetic drugs during pregnancy in Sweden. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:899-906.
29. Olesen C, Thrane N, Henriksen TB, et al. Associations between socio-economic factors and the use of prescription medication during pregnancy. A population-based study among 19,874 Danish women. Eur J Clin Pharmacol 2006;62:547-53.
30. Hardy JR, Leaderer BP, Holford TR, et al. Safety of medications prescribed before and during early pregnancy in a cohort of 81 975 mothers from the UK general practice research database. Pharmacoepidemiol. Drug Saf 2006;15:555-64.
31. Garriguet D. Medication use among pregnant women. Health Rep 2006;17: 9-18.
32. Bakker MK, Jentink J, Vroom F, et al. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. BJOG 2006;113: 559-68.
33. Al-Humayyd MS, Babay ZH. Pattern of drug prescribing during pregnancy in Saudi women: a prospective study. Saudi Pharm J 2006;14:201-7.
34. Ververs T, Kaasenbrood H, Visser G, et al. Prevalence and patterns of antidepressant drug use during pregnancy. Eur J Clin Pharmacol 2006;62:863-70.
35. Cooper WO, Willy ME, Pont SJ, Ray WA. Increasing use of antidepressants in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2007;196:544.e1-e5.
36. Ramos E, Orarchi D, Rey E. et al. Prevalence and predictors of antidepressant use in a cohort of pregnant women. BJOG 2007;114:1055-64.
37. De las Cuevas C, De la Rosa A, Troyano JM, Sanz EJ. Are psychotropics drugs used in pregnancy? Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007;16:1018-23.
38. Sawalha AF. Consumption of prescription and non-prescription medications by pregnant women: A cross sectional study in Palestine. Islamic University Journal 2007;15:41-57.
39. Andrade SE, Raebel MA, Brown J, et al. Outpatient use of cardiovascular drugs during pregnancy. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008;17:240-7.
40. Gagne JJ, Maio V, Berghella V, et al. Prescription drug use during pregnancy: a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. Eur J Clin Pharmacol

systreview1_Layout 1 09.03.15 11:05 Page 71

2008;64:1125-32.
41. Engeland A, Bramness JG, Daltveit AK, et al. Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106,000 pregnancies in Norway 2004-2006. Br J Clin Pharmacol 2008;65:653-60.
42. Yang T, Walker MC, Krewski D, et al. Maternal characteristics associated with pregnancy exposure to FDA category C, D, and X drugs in a Canadian population. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008;17:270-7.
43. Wen SW, Yang T, Krewski D, et al. Patterns of pregnancy exposure to prescription FDA C, D and X drugs in a Canadian population. J Perinatol 2008;28:324-9.
44. Lacroix I, Hurault C, Sarramon MF, et al. Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database. Eur J Clin Pharmacol 2009;65:839-46.
45. Kulaga S, Zagarzadeh A, Berard A. Prescriptions filled during pregnancy for drugs with the potential of fetal harm. BJOG 2009;116:1788-95.
46. Colvin L, Slack-Smith L, Stanley FJ, Bower C. Pharmacovigilance in pregnancy using population-based pregnancy linked datasets. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009;18:211-25.
47. Kebede B, Gedif T, Getachew A. Assessment of drug use among pregnant women in Addis Ababa, Ethiopia. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009;18:462-8.
48. Viktil KK, Engeland A, Furu K. Use of antirheumatic drugs in mothers and fathers before and during pregnancy - a population-based cohort study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009;18:737-42.
49. Irvine L, Flynn RWV, Libby G, et al. Drugs dispensed in primary care during pregnancy: A record-linkage analysis in Tayside, Scotland. Drug Saf 2010;33:593-604.
50. Santos F, Oraichi D, Berard A. Prevalence and predictors of anti-infective use during pregnancy. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010;19:418-27.
51. Petersen I, Gilbert R, Evans S, et al. Oral antibiotic prescribing during pregnancy in primary care: UK population-based study. J Antimicrob Chemother 2010;65:2238-46.
52. Cleary BJ, Butt H, Strawbridge JD, et al. Medication use in early pregnancy-prevalence and determinants of use in a prospective cohort of women. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010;19:408-17.
53. Zhu X, Qi X, Hao J, et al. Pattern of drug use during the first trimester among Chinese women: data from a population-based cohort study. Eur J Clin Pharmacol 2010;66:511-8.
54. Leppee M, Culig J, Eric M, Sijanovic S. The effects of benzodiazepines in pregnancy. Acta Neurol Belg 2010;110:163-7.
55. Stephansson O, Granath F, Svensson T, et al. Drug use during pregnancy in Sweden - assessed by the Prescribed Drug Register and the Medical Birth Register. Clin Epidemiol 2011;3:43-50.
56. Autret-Leca E, Deligne J, Leve J, et al. Drug exposure during the periconceptional period: a study of 1793 women. Pediatr Drugs 2011;13:317-24.
57. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. Am J Obstet Gynecol 2011;205:51.e1-8.
58. Artama M, Gissler M, Malm H, Ritvanen A. Nationwide register-based surveillance system on drugs and pregnancy in Finland 1996-2006. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011;20:729-38.
59. Sawicki E, Stewart K, Wong S, et al. Medication use for chronic health conditions by pregnant women attending an Australian maternity hospital. Aust NZJ Obstet Gynaecol 2011;51:333-8.
60. Crespin S, Bourrel R, Hurault-Delarue C, et al. Drug prescribing before and during pregnancy in south west France: a retrolective study. Drug Saf 2011;34:595-604.
61. Daw JR, Mintzes B, Law MR, et al. Prescription drug use in pregnancy: a retrospective, population-based study in British Columbia, Canada (2001-2006). Clin Ther 2012;34:239-249.e2.
62. Moretti M. Collection and analysis of drug safety data in pregnancy. Can J Clin Pharmacol 2007;14:e34-e36.
63. Schaefer CA, Ornoy A, Clementi M, et al. Using observational cohort data for studying drug effects on pregnancy outcome - methodological considerations. Reprod Toxicol 2008;26:36-41.
64. Grzeskowiak LE, Gilbert AL, Morrison JL. Exposed or not exposed? Exploring exposure classification in studies using administrative data to investigate outcomes following medication use during pregnancy. Eur J Clin Pharmacol 2012:68:459-67.
65. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC Index with DDDs 2004. World Health Organization: Oslo, 2003.
66. US Food and Drug Administration. Requirements on content and format of labeling for human prescription drug and biological products. Fed Regist 2006;71:3921-97.
67. Classification of medicinal products for use during pregnancy and lactation: the Swedish systems. Kungsbacka, Sweden: LINFO, Drug Information Ltd; 1993.
68. Australian Drug Evaluation Committee. Prescribing medicines in pregnancy: an Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy (4th edn), 1999.

Systematic review of drug use during pregnancy. I. Design and methodological quality of studies

O.V.Reshetko, K.A.Lutsevich

Aim. To review scientific articles containing information on out-patient prescription drug use during pregnancy, overall, by therapeutic categories, and by potential for fetal risk.

Material and methods. This review is comprised of two parts: 1) design and methodological quality of studies, and 2) antenatal consumption and evaluation of the risk-benefit profiles of pharmaceuticals. The electronic databases Pubmed (Medline) and Embase were searched using the following search terms: *drug utilization, pharmacoepidemiology, prescription drugs*, and *pregnancy*. Systematic analysis included 58 studies published in English from January 1990 to April 2013.

Results. The first part of the review shows, that the study designs and the choices for data analysis and presentation of results differ largely across published studies. A wide variation in estimates of overall prescription drug use in pregnancy (27% to 93% of pregnant women filled at least one prescription excluding vitamins and minerals) was shown.

Conclusion. The results of published literature confirm differences in study methods and make studies of drug utilization in pregnancy difficult to compare.

Key words. *Pharmacoepidemiology, drugs, pregnancy, systematic review.*

Clin. Pharmacol. Ther. , 2015, 24 (1), 66-71.

kinetics1_Layout 1 09.03.15 11:06 Page 72

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Биоэквивалентность таблетированных форм препаратов Мемантинол (Россия) и Акатинол Мемантин (Германия)

А.В. Мирошкина[1], Т.Е. Артеева[1], Е.В. Вербицкая[1], Г.Г. Дей[1], О.С. Кетлинская[2], Э.Э. Звартау[1], В.И. Трофимов[1]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова,
[2] ООО "ГЕРОФАРМ", Санкт-Петербург

Цель. Сравнительное изучение фармакокинетики и доказательство биоэквивалентности таблетированной лекарственной формы препарата Мемантинол (Россия) и оригинального препарата Акатинол Мемантин (Германия) у здоровых добровольцев после однократного приема натощак.

Материал и методы. Определяли концентрации сравниваемых препаратов в плазме крови у 24 здоровых добровольцев после однократного приема внутрь натощак в условиях открытого рандомизированного перекрестного двухэтапного исследования с двумя последовательностями приема препаратов. Пробы крови отбирали из локтевой вены утром натощак и по графику в течение 360 часов после приема препарата. Образцы плазмы крови добровольцев анализировали валидированными методами высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

Результаты. Показатели отношения $f'=AUC_{0-t}T/AUC_{0-t}R = 0,87$ (90% доверительный интервал 0,87-1,08) не выходили за допустимые границы 0,80-1,25 (для обоих односторонних критериев вероятность попадания в допустимые пределы не менее p=0,99) согласно существующим руководствам.

Заключение. Мемантинол биоэквивалентен препарату сравнения.

Ключевые слова. *Мемантинол, акатинол мемантин, фармакокинетика, биоэквивалентность, здоровые добровольцы.*

Клин. фармакол. тер., 2015, 24 (1), 72-75.

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

Реализация федеральной целевой программы "Развитие фармацевтической и медицинской промышленности РФ на период до 2020 года и дальнейшую перспективу" предусматривает широкое использование воспроизводимых лекарственных средств, или генериков. Основное их достоинство – более низкая стоимость по сравнению с оригинальным препаратом. К генерикам, как и к оригинальным препаратам, в равной степени предъявляются требования по таким показателям, как качество, эффективность и безопасность [1]. Благоприятного влияния на течение и исход социально значимых заболеваний можно добиться только при использовании относительно доступных и высококачественных препаратов.

Мемантинол® (ООО "ГЕРОФАРМ") содержит мемантин – низкоаффинный антагонист NMDA-рецепторов, обладающий также слабыми антагонистическими свойствами по отношению к серотониновым рецепторам третьего типа и никотиновым ацетилхолиновым рецепторам. Наиболее убедительно эффективность мемантина доказана при болезни Альцгеймера средней и тяжелой степени. При этом заболевании глутаматергическая гиперстимуляция способствует эксайтотоксическому повреждению нейронов [2], что является основанием для использования мемантина в качестве нейропротектора. В двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях мемантин статистически значимо улучшал когнитивные функции у пациентов с болезнью Альцгеймера от легкой до тяжелой степени выраженности, повышал их возможности к самообслуживанию и стабилизировал общее состояние [3]. Мета-анализ клинических иссле-

дований показал, что назначение мемантина при болезни Альцгеймера приводит к снижению ажитации/агрессии, устранению раздражительности и лабильности настроения, а также к уменьшению выраженности галлюцинаций [4]. В 2003 году Мемантин был одобрен FDA к применению для лечения тяжелых стадий болезни Альцгеймера.

Двойные слепые, плацебо-контролируемые исследования показали, что мемантин оказывает положительное действие на когнитивные функции у пациентов с сосудистой деменцией, но не изменяет их общее состояние. При мета-анализе клинических данных выявлено, что мемантин дает наиболее выраженный клинический эффект у пациентов с поражением мелких сосудов, при котором выявляют множественные лакунарные инфаркты [5]. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с сосудистой деменцией мемантин улучшал показатели памяти, речевых и двигательных функций по сравнению с плацебо [6].

Результаты небольших клинических исследований, открытых исследований и описания случаев указывают на возможное положительное действие мемантина при мигрени, обсессивно-компульсивном расстройстве, посттравматическом стрессовом расстройстве, синдроме гиперактивности–дефицита внимания, заболеваниях аутистического спектра у детей, хорее Гентингтона, кататонии, компульсивном переедании, алкогольной и опиатной зависимости [7-13].

Установлены высокая безопасность и хорошая переносимость мемантина при деменции любого типа и любой степени тяжести. Частота нежелательных явлений при лечении мемантином в течение 6 месяцев не превышала таковую в группе плацебо [2].

Целью исследования было определение биоэквивалентности препаратов Мемантинол (Россия) и Акатинол Мемантин (Германия).

Материал и методы

Исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности исследуемого препарата Мемантинол (ООО "ГЕРОФАРМ", Россия) и препарата сравнения Акатинол Мемантин® (Merz Pharma GmbH & Co. KGaA) проводилось в соответствии с методическими указаниями "Оценка биоэквивалентности лекарственных средств" (2008 г.) [14] и ГОСТом Р 52379-2005 "Надлежащая клиническая практика".

В открытом рандомизированном перекрестном исследовании участвовали 24 здоровых добровольца, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев невключения, случайным образом распределенных на две группы по 12 человек (6 мужчин и 6 женщин в каждой). Здоровые добровольцы, подписавшие форму информированного согласия и прошедшие скрининг, принимали исследуемый препарат или препарат сравнения, после чего их наблюдали в течение 13 дней (первые 4 дня в условиях клиники, в дальнейшем во время амбулаторных визитов). Далее добровольцы проходили 17-дневный период "отмывки", после чего проводился второй этап исследования, процедуры которого полностью повторяли процедуры первого этапа.

Пробы крови отбирали в вакутейнеры через кубитальный катетер в первые 4 дня во время первого и второго этапов исследования. Первую порцию крови (до приема препарата) отбирали утром натощак через 5-10 минут после установки катетера; далее отбор крови производили через 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 168, 216, 288 и 360 часов после приема препарата. Пробирки для отбора проб имели маркировку с указанием шифра добровольца, номера пробы и названия препарата. Образцы биологической жидкости хранили при температуре не выше -20°С. Пробы крови с сопроводительным направлением, в котором указывались инициалы добровольца, пол, возраст, масса тела, рост, соответствующие шифру на пробирке, передавали в фармакокинетическую лабораторию.

Оценка фармакокинетики. Для каждого добровольца на основании данных о зависимости концентрации активного вещества в плазме крови от времени рассчитывали следующие фармакокинетические параметры: C_{max} – максимальное измеренное значение концентрации лекарственного средства (ЛС) в плазме; T_{max} – время достижения C_{max} в плазме; $AUC_{0\to t}$ – площадь под фармакокинетической кривой от 0 до времени отбора последнего образца крови с определяемой концентрацией активного вещества; $AUC_{0\to\infty}$ – площадь под фармакокинетической кривой от 0 до бесконечности; $AUC_{0\to t}/AUC_{0\to\infty}$; $C_{max}/AUC_{0\to t}$ – относительная скорость всасывания; K_{el} – константа элиминации; $T_{1/2}$ – период полувыведения ЛС; MRT – среднее время удерживания ЛС в плазме.

Последующий анализ фармакокинетических данных предусматривал вычисление относительной биодоступности исследуемого препарата по сравнению с препаратом сравнения (AUC_T/AUC_R) и относительной степени всасывания ($C_{max[T]}/C_{max[R]}$). При достаточной длительности наблюдения, когда $AUC_{0\to t}$ превышала 80% от $AUC_{0\to\infty}$, для оценки биодоступности исследуемого препарата использовали значение $AUC_{0\to t}$, а при $AUC_{0\to t}$ <80% от $AUC_{0\to\infty}$ – значение $AUC_{0\to\infty}$.

Статистическая оценка биоэквивалентности. Статистический анализ основывался на предположении о лог-нормальном распределении параметров AUC, C_{max} и C_{max}/AUC_t и нормальном распределении остальных параметров за исключением t_{max}. После проведения логарифмического преобразования эти показатели анализировали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA; параметрический метод). Так как дизайн исследования был перекрестным, при расчетах учитывали последовательность приема препарата и период исследования. Дисперсионный анализ проводился с применением процедуры PROC GLM, где фактор препарата рассматривался как фиксированный, а фактор последовательности как случайный.

Процедура статистического сравнения состояла в вычислении параметрических двусторонних 90% доверительных интервалов для отношений соответствующих средних значений для исследуемого препарата и препарата сравнения: $f' = AUC_{t(T)}/AUC_{t(R)}$ и $f'' = C_{max(T)}/C_{max(R)}$. Препараты считали биоэквивалентными, если границы оцененного доверительного интервала для AUC_t, C_{max} и C_{max}/AUC_t, находились в пределах 80-125%.

Методика количественного определения мемантина в плазме крови. Для определения концентрации мемантина в плазме крови использовали валидированный аналитический метод высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Подготовка плазмы крови осуществлялась методом твердофазной экстракции с использованием катриджей MCX (Oasis, Waters). Хроматографическое разделение выполняли на колонке YMC-Pack SIL-06 (100*2.1 мм; S-5 мкм). Расчет полученных значений концентраций препаратов производился по методу абсолютной калибровки.

kinetics1_Layout 1 09.03.15 11:06 Page 74

ТАБЛИЦА 1. Групповые значения фармакокинетических параметров

Препарат	AUC_t	AUC_∞	$T_{1/2}$ (ч)	k_{el}	C_{max} (мкг/мл)	T_{max} (ч)	Lg AUC_t	Lg AUC_∞	LgC_{max}	C_{max}/ AUC_∞
Мемантинол										
Среднее	2074,1	2150,8	70,3	0,012	24,7	6,70	3,30	3,30	1,38	0,012
SEM	139,62	148,84	8,69	0,001	1,24	0,55	0,03	0,03	0,02	0,000
90% ДИ (мин/макс)	1785,2	1842,9	52,4	0,010	22,1	5,60	3,24	3,24	1,33	0,011
	2362,9	2458,7	88,3	0,015	27,2	7,90	3,35	3,35	1,43	0,013
Медиана	1965,2	2032,4	63,9	0,011	25,7	7,00	3,29	3,29	1,41	0,012
СКО	683,98	729,16	42,6	0,005	6,09	2,71	0,14	0,14	0,11	0,002
GEO Mean	1975,4	1975,4	-	-	23,9	-	-	-	-	-
90% ДИ (мин/макс)	1727,8	1727,8	-	-	21,5	-	-	-	-	-
	2258,6	2258,6	-	-	26,7	-	-	-	-	-
Акатинола Мемантин										
Среднее	2129,8	2168,8	55,0	0,014	24,6	6,80	3,31	3,31	1,38	0,012
SEM	142,76	147,33	4,14	0,001	1,32	1,05	0,03	0,03	0,02	0,001
90% ДИ (мин/макс)	1833,7	1863,3	46,4	0,012	21,9	5,07	3,25	3,25	1,33	0,011
	2425,8	2474,4	63,6	0,016	27,3	8,67	3,37	3,37	1,42	0,013
Медиана	2025,8	2029,8	49,4	0,014	25,5	6,00	3,31	3,31	1,41	0,011
СКО	684,63	706,57	19,9	0,005	6,31	4,90	0,14	0,14	0,11	0,002
GEO Mean	2027,2	2027,2	-	-	23,8	-	-	-	-	-
90% ДИ (мин/макс)	1762,7	1762,7	-	-	21,4	-	-	-	-	-
	2331,3	2331,3	-	-	26,6	-	-	-	-	-

Примечание: СКО - среднеквадратическое отклонение, GEO Mean – среднегеометрическое значение

Результаты

В фармакокинетическом исследовании приняли участие 12 мужчин и 12 женщин в возрасте в среднем 27,8±1,75 лет. Рост составил в среднем 176,3±1,81 см, масса тела – 69,7±2,44 кг, индекс массы тела – 22,3±0,42 кг/м^2, температура тела – 36,5±0,02°С, систолическое АД – 114,8±1,26 мм рт. ст., диастолическое АД – 72,0±0,90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 69,1±0,99 в минуту.

Групповые показатели фармакокинетики приведены в табл. 1, а усредненные фармакокинетические профили мемантина в плазме крови после однократного приема препаратов Мемантинол (Россия) и Акатинол Мемантин (Германия) представлены на рис. 1. Как показал дисперсионный анализ ANOVA логарифмически трансформированных AUC_∞ и C_{max}, влияния последовательности приема ($F_{1,55}$=1,92; p=0,179 и $F_{1,22}$=0,27; p=0,609, соответственно) и фактора препарата не выявлено ($F_{1,22}$=1,36; p=0,256 и $F_{1,22}$=0,68; p=0,420, соответственно).

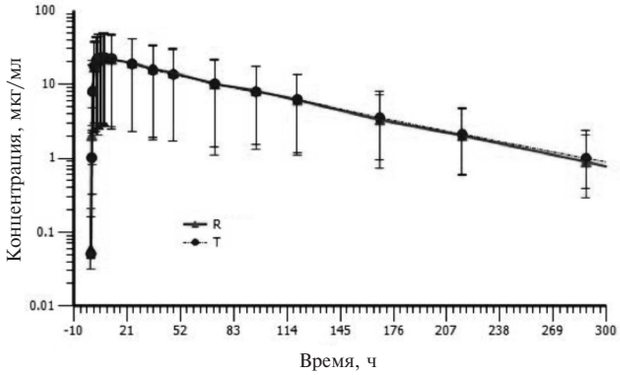

Рис. 1. Усредненные фармакокинетические профили мемантина в плазме крови (в логарифмическом масштабе) после однократного приема препаратов Мемантинол (T), Россия, и Акатинол Мемантин (R), Германия. Данные представлены как средние и доверительные интервалы в логарифмической шкале.

В анализ биоэквивалентности были включены 23 добровольца, так как один доброволец был исключен из анализа в связи с резко выделяющимися значениями логарифма концентрации мемантина при введении референтного препарата. Результаты оценки биоэквивалентности представлены в табл. 2. Показатели отношения f'=AUC_∞T/ AUC_∞R = 0,87 (90% ДИ 0,87-1,08) не выходили за допустимые границы 0,80-1,25 (для обоих односторонних критериев вероятность попадания в допустимые пределы не менее p=0,99). При этом, показатели отношения f''=C_{max}T/C_{max}R = 0,98 (90% ДИ 0,88-1,09) не выходили за допустимые границы 0,80-1,25 (для обоих односторонних критериев вероятность попадания в допустимые пределы не менее p=0,98).

Таким образом, препараты Мемантинол, таблетки (ООО "ГЕРОФАРМ", Россия) и Акатинол Мемантин, таблетки ("Merz Pharma GmbH & Co, KGaA", Германия), могут быть признаны биоэквивалентными.

В ходе исследования у 2 добровольцев после приема оригинального препарата была отмечена головная боль, на фоне приема исследуемого препарата у 1 пациента был зарегистрирован острый фарингит и еще у 1 пациента – першение в горле. Оба эти явления, по мнению врачей-исследователей, не были связаны с приемом препарата. Ни один из добровольцев не был исключен из исследования вследствие нежелательных явлений. Серьезных нежелательных явлений в течение исследования зафиксировано не было.

Отклонений показателей физического обследования, в том числе температуры тела, АД, показателей ЭКГ и лабораторных параметров не наблюдали. У одного доб-

kinetics1_Layout 1 09.03.15 11:06 Page 75

ТАБЛИЦА 2. Показатели биоэквивалентности

Показатели	f''	f'	f''lgC	f_lgAUC$_t$
Среднее	0,98	0,97	0,95	0,99
90% ДИ (мин/макс)	0,88	0,87	0,94	0,96
	1,09	1,08	1,03	1,01

ровольца на фоне острого фарингита наблюдалось увеличение СОЭ.

Заключение

Проведенное исследование доказало биоэквивалентность воспроизведенного препарата Мемантинол (Россия) и препарата Акатинол Мемантин (Германия) у здоровых добровольцев после однократного приема внутрь, а также подтвердило безопасность нового лекарственного средства.

1. Соколов А.В. Исследования биоэквивалентности. Клиническая фармация 2012;1:95-7.
2. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; Issue 2. Art. No.: CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub5.
3. Kavirajan H. Memantine: a comprehensive review of safety and efficacy. Expert Opin Drug Saf 2009; 8(1):89-109.
4. Thomas SJ, Grossberg GT. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias. Clin Interv Aging 2009; 4:367-77.
5. Mobius H, Stöffler A. Memantine in vascular dementia. Int Psychogeriatr 2003;15(Suppl 1):207-13.
6. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöffler A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). Stroke 2002;33(7):1834-9.
7. Comer S, Sullivan M. Memantine produced modest reductions in heroin-induced subjective responses in human research volunteers. Psychopharmacology 2007; 193:235-45.
8. Krupitsky E, Masalov D, Burakov A, et al. A pilot study of memantine effects on protracted withdrawal (syndrome of anhedonia) in heroin addicts. Addict Disord Treat 2002;1:143-6.
9. Ondo W, Mejia N, Hunter C. A pilot study of the clinical efficacy and safety of memantine for Huntington's disease. Parkinsonism Relat Disord 2007;13:453-4.
10. Bisaga A, Comer SD, Ward AS, et al. The NMDA antagonist memantine attenuates the expression of opioid physical dependence in humans, Psychopharmacology 2001;157:1-10.
11. Charles A, Flippen C, Romero Reyes M, et al. Memantine for the prevention of headache: a retrospective study of 60 cases. J Headache Pain 2007;8:248-50.
12. Krupitsky EM, Neznanova O, Masalov D, et al. Effect of alcohol on cue-induced craving in recovering alcohol-dependent patients. Am J Psychiatry 2007;164(3):519-23.
13. Krupitsky E, Rudenko AA, Burakov AM, et al. Antiglutamatergic strategies for ethanol detoxification: comparison with placebo and diazepam. Alcohol Clin Exp Res 2007;31(4):604 -11.
14. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств: Методические указания. М., 2008, 32 с.

Bioequivalence of the tableted formulations of Memantinol (GEROPHARM, Russia) and Akatinol Memantine (Merz, Germany)

A.V. Miroshkina, T.E. Arteeva, E.V. Verbitskaya, G.G. Dei, O.S. Ketlinskaya, E.E. Zvartau, V.I. Trofimov

Objective. The comparative study of pharmacokinetics and bioequivalence of the tableted formulations of Memantinol (T-test drug, Russia) and the original drug Akatinol Memantine (R-reference drug, Germany) in fasting healthy volunteers after administration of a single dose.

Material and methods. In an open label randomized two stage crossover study plasma concentrations of memantine were measured in 24 fasting healthy volunteers following administration of a single oral dose of the test and reference drugs. Blood was collected from the cubital vein within 360 hours after intake of the drug. Plasma samples were analyzed by validated high-performance liquid chromatography method with mass spectrometric detection.

Results. The ratio f '= $AUC_{0\text{-}tT}$ / $AUC_{0\text{-}tR}$ = 0,87 (90% CI: 0.87 to 1.08) was within the acceptable range of 0,8 to 1,25 (for both unilateral criteria probability of falling into a valid limits was not less than P = 0,99).

Conclusion. Memantinol (Russia) and the original drug Akatinol Memantine (Germany) are bioequivalent.

Keywords. *Memantinol, Akatinol memantine, pharmacokinetics, bioequivalence.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2015, 24 (1), 72-75.

razbor1_Layout 1 09.03.15 11:22 Page 76

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера)

С.В. Моисеев, П.И. Новиков, К.Е. Федоров, М.В. Таранова, Е.М. Щеголева, В.И. Шоломова В.В. Фомин

Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева УКБ№3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Мукополисахаридоз II типа (МПС II), или синдром Хантера, относится к лизосомным болезням накопления и развивается в результате дефицита лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы (I2S), катализирующей катаболизм гликозаминогликанов. Представлены два наблюдения, демонстрирующие так называемый “легкий” вариант заболевания, при котором отсутствуют грубые неврологические расстройства, в частности нарушения интеллекта, а больные доживают до зрелого возраста.

Ключевые слова. *Мукополисахаридоз II типа, синдром Хантера, ферментозаместительная терапия, идурсульфаза.*

Клин. фармакол. тер., 2015, 24 (1), 76-82.

Профессор С.В. Моисеев. Мукополисахаридоз II типа (МПС II), или синдром Хантера, – это редкая лизосомная болезнь накопления, сцепленная с Х-хромосомой, передающаяся по рецессивному типу и обусловленная дефицитом лизосомного фермента идуронат-2-сульфатазы (I2S). При тяжелой форме МПС II прогноз крайне неблагоприятный, однако возможно и более легкое течение заболевания, что демонстрируют два наших наблюдения.

В.И. Шоломова. Пациент В., 42 лет, поступил в отделение ревматологии клиники в сентябре 2014 года с жалобами на снижение зрения, особенно сумеречного, выпадение центральных полей зрения, резкое снижение слуха, отсутствие чувствительности и боль в пальцах рук и ног, нарушение подвижности и силы в пальцах рук, особенно первого пальца (не может удерживать посуду и мелкие предметы), одышку при небольшой физической нагрузке, отеки голеней, боли и скованность в области поясницы и шеи.

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

С детства пупочная грыжа (четыре раза оперирован), низкая толерантность к физической нагрузке, задержка роста, малоподвижность суставов конечностей, рецидивирующий средний отит (потерял слух на правое ухо), частые инфекции верхних дыхательных путей. В 1985 году в возрасте 13 лет на основании характерных изменений внешнего вида и наличия синдрома Хантера у старшего брата был диагностирован МПС II. Диагноз был подтвержден в 2008 году при энзимологическом (дефицит активности идуронат-2-сульфатазы) и молекулярно-генетическом (мутация *c.236C>A* гена *IDS* в гомизиготном состоянии) анализе. В течение длительного времени состояние пациента оставалось удовлетворительным. Успешно закончил школу, хотя и отмечал сложности в обучении, а затем институт. Работал инженером на заводе. С 30-летнего возраста отмечает прогрессирующее снижение чувствительности и боли в кистях и стопах, ухудшение зрения и выпадение центральных полей зрения, однако продолжал работать. В течение последнего года нарастающая одышка и отеки голеней, перенес пароксизм наджелудочковой тахикардии. При эхокардиографии выявили дилатацию левого желудочка и обоих предсердий, снижение фракции выброса левого желудочка до 42%, умеренную гипертрофию миокарда, тяжелую недостаточность аортального клапана, уплотнение и утолщение створок митрального клапана.

При поступлении в клинику тяжесть состояния была обусловлена сердечной недостаточностью. При осмотре обращали на себя внимание низкий рост (158 см), гаргоилизм, множественные дизостозы, контрактуры суставов, вправляемая паховая грыжа слева. Отеки голеней. Систолический шум во всех точках, проводящийся на сонные артерии, диастолический шум на аорте. Пульс 110 в минуту. АД 120/80 мм рт. ст. Умеренное

razbor1_Layout 1 09.03.15 11:22 Page 77

увеличение печени и селезенки.

Общий и биохимический анализы крови без особенностей. На ЭКГ замедление атрио-вентрикулярной проводимости, единичные желудочковые экстрасистолы, признаки гипертрофии левого желудочка. При эхокардиографии резкая дилатация левого желудочка (8,2 см), умеренное увеличение размера левого предсердия (4,4 см), утолщение миокарда левого желудочка и межжелудочковой перегородки (1,3-1,4 см), снижение фракции выброса левого желудочка (36%), двустворчатый аортальный клапан, утолщение и фиброз створок, тяжелая аортальная недостаточность (3-4-й степени), миксоматозные изменения створок митрального клапана, митральная регургитация 3-й степени. При компьютерной томографии участки пластинчатого фиброза легких, стенки бронхов утолщены, уплотнены, единичные тракционные бронхоэктазы.

Диагностирован МПС II с поражением клапанов сердца, соединительной ткани (гаргоилизм, множественные дизостозы, низкий рост, контрактуры суставов, стеноз позвоночного канала на шейном уровне с цервикальной миелопатией, рецидивирующие двусторонние паховые и пупочная грыжи), нервной системы (полинейропатия, синдром карпального канала с обеих сторон), органа зрения (пигментная дегенерация сетчатки обоих глаз), органа слуха (рецидивирующий средний отит, двусторонняя нейросенсорная и кондуктивная тугоухость), бронхо-легочной системы (хроническая обструктивная болезнь легких), гепатоспленомегалия.

Проводилась терапия периндоприлом, бисопрололом и мочегонными средствами. Рекомендованы лечение идурсульфазой и протезирование аортального и митрального клапанов сердца.

Е.М. Щеголева. Больной К. 18 лет, поступил в отделение ревматологии в ноябре 2014 года с жалобами на постоянную головную боль, сопровождающуюся тошнотой и рвотой (до 3-4 раз в неделю), боли в крупных и мелких суставах, ограничение подвижности в мелких суставах кистей, плечевых, коленных и тазобедренных суставов, онемение II и III пальцев обеих кистей, боли в области сердца, плохую память, выраженную сонливость, общую слабость, повышенную утомляемость.

С 5-летнего возраста тугоподвижность в крупных суставах, грубые черты лица. При обследовании выявили митральную регургитацию 2-й степени, приводящую контрактуру плечевых и тазобедренных суставов, ограничение супинации локтевых суставов, нарушение подвижности и трофики пальцев обеих кистей, крыловидные лопатки, *hallus valgus* с обеих сторон. Отмечались затруднение концентрации внимания и снижение памяти, эпизоды выраженной головной боли. В возрасте 14 лет установлен диагноз МПС II, подтвержденный снижением активности идуронатсульфатазы до 21,6 нмоль/4 ч/мл (в норме 297-705 нмоль/4 ч/мл). В дальнейшем наблюдалось нарастание контрактур в крупных суставах, присоединение онемения пальцев кистей, усиление головных болей, сопровождающиеся тошнотой и рвотой. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявили симметричные зоны глиозных изменений у задних рогов боковых желудочков, очаговые изменения вещества головного мозга, множественные мелкие кисты в проекции базальных ядер с обеих сторон в мозолистом теле. При МРТ шейного отдела позвоночника отмечено утолщение спинного мозга на уровне С2-С6 с сужением субарахноидального пространства на этом уровне и нарушением ликвородинамики, дегенеративно-дистрофические изменения шейного отдела позвоночника, грыжи дисков С3-С6. При электронейромиографии признаки выраженной аксонопатии срединных нервов, умеренной аксонопатии локтевых нервов. При эхокардиографии в августе 2014 года определялась миксоматозная дегенерация створок митрального клапана с регургитацией 1 степени.

Клинические признаки МПС II имелись у дяди со стороны матери, который имел грубые черты лица и множественные контрактуры и умер в возрасте 30 лет. Со слов матери, у нее и родной сестры пробанда в 2010 года выявлено носительство гена синдрома Хантера.

При осмотре: гаргоилизм, воронкообразная грудная клетка, крыловидные лопатки, сглаженность шейного лордоза, усиленный поясничный лордоз. Приводящая контрактура плечевых и тазобедренных суставов, сгибательная контрактура коленных суставов. Выслушивался систолический шум в области верхушки сердца. Пупочная грыжа. Увеличение печени и селезенки.

Рентгенография кистей: диффузный остеопороз в диафизах, снижение межсуставных щелей, умеренный склероз замыкательных пластинок. Подвывих дистальной фаланги первого пальца. Рентгенография стоп: неравномерное снижение высоты межсуставных щелей, умеренный субхондральный склероз, подвывих в межфаланговых суставов вторых-пятых пальцев слева и третьих-четвертых пальцев справа, костные разрастания по боковым поверхностям фаланг.

Консультация офтальмолога: пресбиопия, деструкция стекловидного тела.

Диагноз: МПС II с поражением сердечно-сосудистой системы (миксоматозная дегенерация створок митрального клапана с регургитацией 2-й степени), головного мозга (диффузные глиозные изменения белого вещества обоих полушарий большого мозга, множественные мелкие кисты в проекции базальных ядер, мозолистом теле с обеих сторон), соединительной ткани (гаргоилизм, множественные дизостозы, низкий рост, контрактуры суставов, стеноз позвоночного канала на шейном уровне с цервикальной миелопатией, пупочная грыжа), нервной системы (миелопатия, множественные мононевриты, гипертензионный синдром, снижение когнитивных функций, краниалгии), поражением органа зрения (деструкция стекловидного тела), гепатоспленомегалия.

Рекомендовано лечение идурсульфазой.

К.Е. Федоров. Причиной развития МПС II, описанного около 100 лет назад [1], являются мутации гена

razbor1_Layout 1 09.03.15 11:22 Page 78

IDS, находящегося на Х-хромосоме (участок Xq28) и кодирующего идуронат-2-сульфатазу [2]. Этот фермент участвует в катаболизме гепаран- и дерматансульфата, поэтому снижение или отсутствие его активности приводит к накоплению гликозаминогликанов в различных органах и тканях. МПС II относится к орфанным заболеваниям и встречается практически исключительно у мужчин с частотой около 1 на 150 000-170 000 новорожденных мальчиков [2]. Женщины являются бессимптомными носителями мутантного гена, хотя описаны отдельные случаи МПС II у девочек [3,4]. Полное отсутствие активности идуронат-2-сульфатазы всегда приводит к развитию тяжелой формы МПС II, однако содержание идуронат-2-сульфатазы не всегда коррелируют с тяжестью МПС II [5]. В России описаны относительно частые мутации гена *IDS* в районе *CpG* динуклеотидов, в том числе мутация *G374G* (экзон 8) – у 7,9%, в кодоне 88 – у 7,9% и в кодоне 467 – у 9,5% пациентов [6].

Зав. отд. П.И. Новиков. У обоих пациентов одними из первых проявлений МПС II были симптомы поражения опорно-двигательного аппарата (множественный дизостоз), описанные еще C.Hunter в 1917 году [1]. Дизостоз характеризуется тугоподвижностью и контрактурами суставов, которые приводят к ограничению подвижности больных. Например, они часто не могут поднять руки выше плеч. При рентгенографии определяются утолщение всех костей и неоднородная оссификация эпифизов суставов кистей, плечевых и локтевых суставов (рис. 1). Нередко наблюдается деформация кистей (“когтистая лапа”) и позвоночника (кифоз, сколиоз). У первого больного имелись также характерные изменения внешности (гаргоилизм – от французского слова *gargouille*, обозначающего раструбы старинных водосточных труб средневековых соборов, которые украшали рельефными изображениями фантастических фигур с отталкивающим, причудливым лицом – химер): грубые черты лица, увеличение головы (макроцефалия) и языка, утолщение губ, большие челюсти [7,8]. Оба пациента имеют низкий рост, короткие шею и конечности. Для МПС II характерны также утолщение и снижение эластичности кожи, папулезные высыпания небольшого диаметра, которые могут сливаться друг с другом. Еще один типичный ранний симптом, имевшийся в первого пациента, – пупочная грыжа, выявленная в двухлетнем возрасте. На протяжении последних 15 лет ему было проведено 4 операции по поводу рецидивирующих двусторонних паховых и пупочных грыж с пластикой полипропиленовой сеткой. К ранним проявлениям МПС II относят также рецидивирующий отит, который практически всегда сопровождается прогрессирующим ухудшением слуха. Отложение гликозаминогликанов приводит к увеличению печени и селезенки. Частота гепатоспленомегалии при МПС II варьируется от 57% до 90% [2]. Мы выявили умеренное увеличение печени и селезенки у обоих больных, обследованных в нашей клинике.

Профессор С.В. Моисеев. По данным обследования

Рис. 1. Рентгенография верхних конечностей больного МПС II. Расширение метафизов длинных костей, истончение кортикального слоя, конусообразная деформация оснований проксимального ряда пястных костей, нормальное строение тел пястных костей в сочетании с укорочением проксимальных фаланг пальцев. Кости запястья уплотнены, количество и размеры их уменьшены. Дистальные поверхности обеих лучевых и локтевых костей повернуты по направлению к друг другу.

263 больных МПС II, включенных в регистр Hunter Outcomes Survey [9], ранними симптомами заболевания были средний отит и грыжа передней брюшной стенки. Изменения черт лица и гепатоспленомегалия определялись у 95% и 89% больных, соответственно. В Южной Корее проявления МПС II были ретроспективно проанализированы у 75 больных [10]. Чаще всего встречались гепатоспленомегалия (99%), изменения черт лица (97%) и рецидивирующий средний отит (91%). Все авторы отмечают также высокую частоту множественного дизостоза, который развивается практически у всех больных МПС II [2,6,11]. Таким образом, наши наблюдения соответствуют данным литературы.

К.Е. Федоров. В зависимости от течения заболевания и клинических проявлений выделяют тяжелую и легкую формы МПС II [12]. Тяжелая форма характеризуется значительным нарушением интеллекта, грубыми неврологическими расстройствам и поражением многих органов и приводит к смерти в возрасте до 20 лет. У детей с тяжелым МПС II отмечают поведенческие расстройства, ухудшение интеллекта, тяжелую когнитивную дисфункцию. Примерно у половины из них развивается судорожный синдром. При легком течении заболевании (как в наших наблюдениях) интеллект сохраняется, пациенты могут вести обычный образ жизни, в частности вступают в брак, и доживают до зрелого возраста. Оба наших пациента успешно закончили среднюю школу, хотя и испытывали определенные трудности в процессе обучения. Один из них получил высшее образование и работал инженером на крупном заводе. К

razbor1_Layout 1 09.03.15 11:22 Page 79

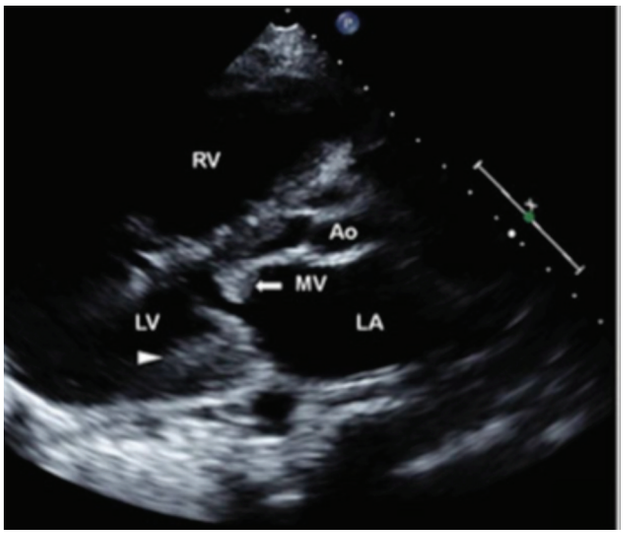

Рис. 2. Утолщение створок митрального клапана при МПС II

сожалению, сохранение интеллекта не исключает возможность неврологических расстройств, которые у первого пациента остаются одними из ведущих проявлений заболевания. Причиной боли и онемения пальцев кисти является синдром запястного канала, который развивается в результате сдавления срединного нерва между костями и сухожилиями мышц запястья [13]. Важную роль в развитии двигательных и чувствительных нарушений играют также прогрессирующая компрессия спинного мозга в виде цервикальной миелопатии в результате нестабильности позвоночника с развитием подвывиха позвонков, утолщением твердой мозговой оболочки (гипертрофический шейный пахименингит) и гиперплазией поперечной связки [2,6]. Кроме того, у больного имеется поражение органа зрения в виде пигментной дегенерации сетчатки обоих глаз, сопровождающейся снижением зрения и выпадения полей зрения.

Профессор В.В. Фомин. У большинства больных МПС II наблюдаются рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей, определенный вклад в развитие которых вносят увеличение языка, гипертрофия миндалин, изменения челюстей, ограничивающие открытие рта [14]. Обычно заболевание начинается с поражения верхних дыхательных путей, однако позднее в процесс вовлекаются и бронхи. В итоге развивается обструкция дыхательных путей, которая часто сопровождается синдромом апноэ во время сна. Трахеобронхомаляция (слабость стенок трахеи и бронхов) может привести к острой обструкции или коллапсу дыхательных путей [15]. Течение болезни у первого пациента иллюстрирует типичное поражение бронхо-легочной системы при МПС II. В детстве у больного отмечались частые инфекции дыхательных путей и рецидивирующий отит, который закончился полной потерей слуха на левое ухо и значительным снижением слуха на правое ухо. Прогрессирующая потеря слуха отмечается у большинства больных МПС II и связана как с кондуктивными, так и нейросенсорными расстройствами. В настоящее время у пациента выявлены признаки хронического бронхита, фиброз легких и немногочисленные бронхоэктазы.

Доцент М.В. Таранова. У первого пациента ведущим проявлением заболевания в настоящее время является нарастающая сердечная недостаточность, связанная с поражением аортального и митрального клапанов сердца на фоне их инфильтрации гликозаминогликанами. При эхокардиографии выявлена тяжелая аортальная и митральная регургитация, сопровождающаяся дилатацией левых камер и снижением сократительной функции левого желудочка (фракция выброса 36%), а также типичные для МПС II изменения – утолщение и удлинение створок митрального клапана (рис. 2). Изменения митрального клапана определяются и у второго пациента, однако они пока не сопровождаются выраженной митральной регургитацией.

Поражение клапанов развивается у большинства больных МПС II и является одной из основных причин смерти [2]. Первые симптомы отмечаются в возрасте около 5 лет. В большинстве исследований у больных МПС II преобладала недостаточность клапанов, а митральный клапан поражался чаще, чем аортальный [16]. C.Kampmann и соавт. [17] проанализировали изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у 102 больных МПС II, не получавших ферментозаместительную терапию (медиана возраста 8 лет). Чаще всего отмечались поражение клапанов (63%) и гипертрофия левого желудочка (48%). Реже встречались артериальная гипертония (25%), аритмии (5%) и застойная сердечная недостаточность (6%). В другом исследовании [18] изменения митрального или аортального клапана были выявлены у 24 из 27 мальчиков в возрасте от 2 до 11 лет с МПС II. У нашего пациента помимо дилатации левого желудочка определялась умеренная гипертрофия задней стенки и межжелудочковой перегородки, однако она скорее всего была связана не с первичным поражением сердца, а с его перегрузкой объемом и давлением на фоне тяжелой митральной и аортальной регургитации. Кроме того, на ЭКГ было выявлено замедление атрио-вентрикулярной проводимости. Частота нарушений проводимости сердца у больных МПС II достигает 7% [19]. Чаще всего они не имеют клинического значения, хотя описаны отдельные случаи полной атрио-вентрикулярной блокады, осложнившейся внезапной смертью [20].

Профессор С.В. Моисеев. Учитывая тяжесть нарушений гемодинамики, больному необходимо протезирование аортального и митрального клапанов. В литературе описано более 20 случаев успешных операций на клапанах сердца у больных с различными типами МПС, в том числе с синдромом Хантера [16]. H.Joly и соавт. выполнили двойное протезирование аортального и митрального клапанов 18-летнему пациенту с МПС II [21]. При проведении оперативного вмешательства следует учитывать, что увеличение языка, гипертрофия минда-

razbor1_Layout 1 09.03.15 11:22 Page 80

лин, короткая шея, нестабильность атлантоаксиального сустава могут затруднить интубацию у больных МПС II. Интубация в таких случаях должна проводиться с использованием фиброскопа.

Профессор В.В. Фомин. При МПС II возможно также поражение крупных сосудов, которое приводит к их сужению или дилатации, например, описаны случаи диффузного стеноза грудного и брюшного отделов аорты [22]. Сужение артерий может быть причиной артериальной гипертонии. Кроме того, при синдроме Хантера нередко отмечаются стеноз или окклюзия коронарных артерий в результате диффузной пролиферации интимы при отложении гликозаминогликанов.

Зав. отд. П.И. Новиков. Диагноз МПС II легко заподозрить при наличии семейного анамнеза, однако при его отсутствии диагноз нередко устанавливают поздно. Наличие наследственного заболевания у мальчика обычно предполагают на основании характерных изменений лица. По данным обследования 263 больных МПС II, включенных в регистр Hunter Outcomes Survey [19], медиана возраста на момент появления симптомов и установления диагноза составила 1,5 и 3,5 лет, соответственно. Подтвердить диагноз несложно. В качестве скринингового метода, позволяющего установить диагноз МПС, определяют экскрецию гликозаминогликанов с мочой. При МПС II увеличивается экскреция дерматан- и гепарансульфата. Чтобы установить окончательный диагноз, измеряют активность идуронат-2-сульфатазы в лейкоцитах, фибробластах или коже. Отсутствие или низкая активность фермента у мальчика позволяет установить диагноз синдрома Хантера при условии нормальной активности другой сульфатазы, учитывая необходимость исключения синдрома множественной сульфатазной недостаточности. Активность фермента можно определять также в высушенной капле крови. Подобные образцы стабильны в течение нескольких дней при комнатной температуре и могут быть отправлены по почте в лабораторию, находящуюся в другом городе. При необычном фенотипе заболевания или неоднозначных результатах определения активности фермента проводят молекулярно-генетический анализ. Измерение активности фермента не позволяет идентифицировать женщин, являющихся носителями мутантного гена, поэтому с этой целью необходимо определять соответствующие мутации. Генетический анализ может быть также использован для пренатальной диагностики.

Профессор В.В. Фомин. Больным МПС II показана заместительная терапия идурсульфазой (Элапраза, Shire) – очищенной формой идуронат-2-сульфатазы, которую получают с помощью рекомбинантного метода. Препарат вводят внутривенно в дозе 0,5 мг/кг в течение 3 ч один раз в неделю. Терапию следует начинать как можно раньше, хотя даже у больных с далеко зашедшей формой заболевания она может привести к значительному улучшению качества жизни за счет улучшения функции легких, уменьшения гепатоспленомегалии и увеличения подвижности в суставах [23]. В

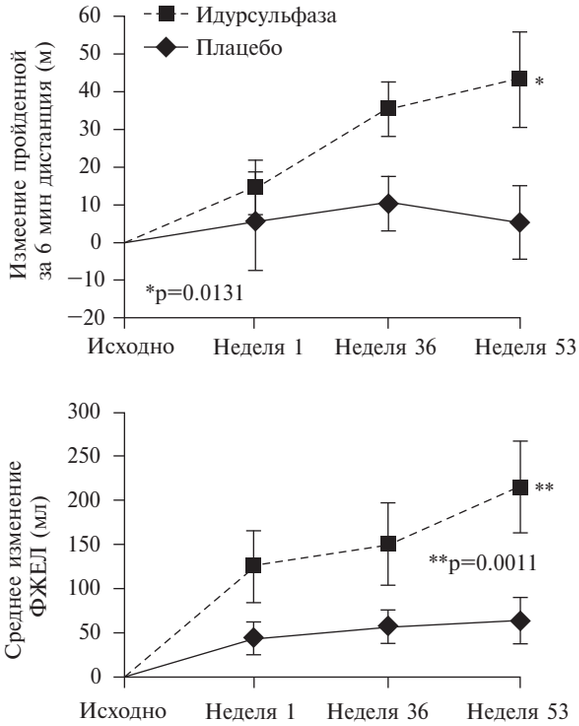

Рис. 3. Влияние длительной терапии идурсульфазой по сравнению с плацебо на пройденную за 6 минут дистанцию и ФЖЕЛ в мл

европейских рекомендациях по диагностике и лечению МПС II [24] всем больным, независимо от фенотипа, рекомендуется проводить терапию идурсульфазой в течение по крайней мере 12-18 месяцев, после чего совместно с родителями можно принимать решение о целесообразности продолжения лечения. Эффективность и безопасность идурсульфазы были установлены в двойном слепом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании у 96 больных в возрасте от 5 до 31 года с МПС II [25]. Первичным критерием эффективности была комбинированная конечная точка, включавшая в себя пройденную за 6 минут дистанцию и форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ) в процентах от должной. По этому показателю через 1 год идурсульфаза достоверно превосходила плацебо (еженедельные инфузии – p=0,0049; инфузии через неделю – p=0,0416). Кроме того, заместительная терапия привела к достоверному увеличению объема движений в локтевом суставе, пройденной за 6 минут дистанции и ФЖЕЛ (рис. 3), а также достоверному уменьшению размеров печени и селезенки. Экскреция гликозаминогликанов с мочой достоверно снизилась по сравнению с плацебо. При продолжении лечения открытым методом в течение еще 2 лет были отмечены дальнейшее увеличение ФЖЕЛ и нормализация экскреции гликозаминогликанов [26]. Дополнительно наблюдалось существенное увеличение объема движений в

razbor1_Layout 1 09.03.15 11:22 Page 81

плечевых суставах и значительное улучшение показателей качества жизни, которое оценивали сами дети и их родители. Сходные результаты были получены в 12-месячном открытом японском исследовании у 10 взрослых больных (21-53 года) с МПС II [27]. В другом исследовании изучали влияние длительной терапии идурсульфазой на линейный рост у 27 больных МПС II [28]. У детей, начавших лечение в возрасте до 10 лет, рост в течение 3 лет увеличился в среднем на 14,6±5,5 см. В этой группе скорость роста отклонялась от нормальной только у одного ребенка. У больных, которым терапию начинали в возрасте после 10 лет, рост за 3 года увеличился в среднем на 8,1±1,7 см (против 1 см в течение года до начала заместительной терапии). Значительное увеличение роста при лечении идурсульфазой было также выявлено при ретроспективном анализе результатов терапии у больных, включенных в регистр Hunter Outcome Survey [29]. Длительная ферментозаместительная терапия может стабилизировать и даже улучшить систолическую функцию левого желудочка и иногда вызывает регресс гипертрофии миокарда у взрослых и детей с МПС II [30]. Однако она, по-видимому, мало влияет на прогрессирование утолщения и дисфункции клапанов при МПС II и, соответственно, не может служить альтернативой оперативному вмешательства при тяжелом стенозе и/или регургитации. В клинические исследования включали детей в возрасте старше 5 лет. Однако имеется положительный опыт применения идурсульфазы и у детей в возрасте до 5 лет [31].

Профессор С.В. Моисеев. Представленные наблюдения демонстрируют так называемый “легкий” вариант МПС II, хотя термин “легкий” явно не соответствует выраженности клинических проявлений, ограничения трудоспособности и серьезности прогноза. В англоязычной литературе для обозначения этой формы синдрома Хантера используют термин *attenuated* (ослабленный, аттенуированный). Обоим больным показана терапия идурсульфазой. Результаты клинических исследований, в том числе плацебо-контролируемых, свидетельствуют о том, что ферментозаместительная терапия оказывает благоприятное влияние на различные проявления МПС II. Очевидно, что лучших результатов лечения можно ожидать у второго пациента, учитывая более молодой возраст и отсутствие необратимого поражения внутренних органов. Однако ферментозаместительная терапия оправдана и у первого больного (в сочетании с протезированием клапанов сердца), чтобы задержать прогрессирующее ухудшение функции внутренних органов, прежде всего сердца. Идурсульфаза относится к дорогостоящим препаратам, однако в Российской Федерации государство выделяет средства на лечение больных МПС II. Необходимость в ферментозаместительной терапии должна быть подтверждена в федеральном лечебном учреждении, занимающемся орфанными заболеваниями. В случае положительного решения больной должен обратиться в региональный департамент здравоохранения, который закупает препарат и организует лечение. Идурсульфаза хорошо переносится и обычно не вызывает тяжелые нежелательные реакции, поэтому препарат вводят амбулаторно в поликлинике или в домашних условиях.

1. Hunter C. A rare disease in two brothers. Proc R Soc Med 1917;10:104–16.
2. Martin R, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Munoz V, Muenzer J. Recognition and diagnosis of mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Pediatrics 2008;121(2):e377-86.
3. Tuschl K, Gal A, Paschke E, Kircher S, Bodamer OA: Mucopolysaccharidosis type II in females: case report and review of literature. Pediatr Neurol 2005, 32(4):270-272.
4. Cudry S, Tigaud I, Froissart R, Bonnet V, Maire I, Bozon D. MPS II in females: molecular basis of two different cases. J Med Genet 2000, 37(10):E29.
5. Parkinson EJ, Muller V, Hopwood JJ, Brooks DA. Iduronate-2-sulphatase protein detection in plasma from mucopolysaccharidosistype II patients. Mol Genet Metab 2004;81(1):58–64.
6. Новиков П.В., Семячкина А.Н., Воинова В.Ю., Захарова Е.Ю., Воскобоева Е.Ю. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению мукополисахаридоза типа II. М., 2013.
7. Young ID, Harper PS. The natural history of the severe form of Hunter’s syndrome: a study based on 52 cases. Dev Med Child Neurol 1983;25(4):481–9.
8. Young ID, Harper PS. Mild form of Hunter’s syndrome: clinical delineation based on 31 cases. Arch Dis Child 1982;57(11):828–36.
9. Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Clarke J, Martin R, Muenzer J; HOS Investigators.Initial report from the Hunter Outcome Survey. Genet Med 2008;10(7):508-16.
10. Sohn YB, Choi EW, Kim SJ, Park SW, Kim SH, Cho SY, et al. Retrospective analysis of the clinical manifstations and survival of Korean patients with mucopolysaccharidosis type II: emphasis on the cardiovascular complication and mortality cases. Am J Med Genet 2012;158A(1):90-6.
11. Моисеев С.В., Новиков П.И., Рогова И.В., Фомин В.В. Мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера): диагностика и современные подходы к лечению. Клин фармакол тер 2014;23(4):85-90.
12. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: The metabolic and molecular bases of inherited disease. Edited by: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. New York: McGraw-Hill; 2001:3421-52.
13. Norman-Taylor F, Fixsen JA, Sharrard WJ. Hunter’s syndrome as a cause of childhood carpal tunnel syndrome: a report of three cases. J Pediatr Orthop B 1995;4(1):106–9.
14. Downs AT, Crisp T, Ferretti G. Hunter’s syndrome and oral manifestations: a review. Pediatr Dent 1995;17(2):98–100.
15. Morehead JM, Parsons DS. Tracheobronchomalacia in Hunter’s syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1993;26(3):255–61.
16. Braunlin EA, Harmatz PR, Scarpa M, Furlanetto B, Kampmann C, Loehr JP, et al. Cardiac disease in patients with mucopolysaccharidosis: presentation, diagnosis and management. J Inherit Metab Dis 2011;34:1183–97.
17. Kampmann C, Beck M, Morin I, Loehr JP. Prevalence and characterization of cardiac involvement in Hunter syndrome. J Pediatr 2011;159(2):327-31.
18. Chen MR, Lin SP, Hwang HK, Yu CH. Cardiovascular changes in mucopolysaccharidoses in Taiwan. Acta Cardiol 2005;60(1):51–3.
19. Wraith JE, Beck M, Giugliani R, Clarke J, Martin R, Muenzer J Initial report from the Hunter Outcome Survey. Genet Med 2008;10:508–16.
20. Hishitani T, Wakita S, Isoda T, Katori T, Ishizawa A, Okada R Sudden death in Hunter syndrome caused by complete atrioventricular block. J Pediatr 2000; 136:268–9.
21. Joly H, Dauphin C, Motreff P, De Riberolles C, Lusson JR. Double aortic and mitral valve replacement in an 18 year oldpatient with Hunter’s disease. Arch Mal Coeur Vaiss 2004; 97:561–3.
22. Taylor DB, Blaser SI, Burrows PE, Stringer DA, Clarke JTR, Thorner P. Arteriopathy and coarctation of the abdominal aorta in children with mucopolysaccharidosis: imaging findings. AJR Am J Roentgenol 1991;157: 819–23.
23. Muenzer J, Beck M, Eng CM, Escolar ML, Giugliani R, Guffon NH, et al: Multidisciplinary management of Hunter syndrome. Pediatrics 2009;124(6): e1228-39.
24. Scarpa M, Almássy Z, Beck M, Bodamer O, Bruce IA, De Meirleir L, et al; Hunter Syndrome European Expert Council. Mucopolysaccharidosis type II: European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. Orphanet J Rare Dis 2011;6:72.
25. Muenzer J, Wraith JE, Beck M, et al. A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). Genet Med 2006;8(8):465–73.
26. Muenzer J, Beck M, Eng C, Giugliani R, Harmatz P, Martin R, et al. Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. Genet Med 2011;13(2):95-101.
27. Okuyama T, Tanaka A, Suzuki Y, Ida H, Tanaka T, Cox GF, Eto Y, Orii T. Japan Elaprase Treatment (JET) study: idursulfase enzyme replacement therapy in adult patients with attenuated Hunter syndrome (Mucopolysaccharidosis II, MPS II). Mol Genet Metab 2010;99(1):18-25.
28. Schulze-Frenking G, Jones SA, Roberts J, Beck M, Wraith JE. Effects of enzyme replacement therapy on growth in patients with mucopolysaccharidosis type II .J Inherit Metab Dis 2011;34(1):203-8.
29. Jones SA, Parini R, Harmatz P, Giugliani R, Fang J, Mendelsohn NJ; HOS Natural History Working Group on behalf of HOS Investigators. The effect of idursulfase on growth in patients with Hunter syndrome: data from the Hunter Outcome Survey (HOS). Mol Genet Metab 2013;109(1):41-8.

razbor1_Layout 1 09.03.15 11:22 Page 82

30. Braunlin EA, Berry JM, Whitley CB. Cardiac findings after enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type I. Am J Cardiol 2006;98:416–8.
31. Sohn YB, Cho SY, Lee J, Kwun Y, Huh R, Jin DK. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with idursulfase beta in children aged younger than 6years with Hunter syndrome. Mol Genet Metab. 2014 Aug 30. pii: S1096-7192(14)00274-1. doi: 10.1016/j.ymgme.2014.08.009. [Epub ahead of print].

Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome)

S.V. Moiseev, P.I. Novikov, K.E. Fedorov, M.V. Taranova, E.M. Schegoleva, V.I. Sholomova, V.V. Fomin

Mucopolysaccharidosis type II (MPS II, or Hunter syndrome, is a rare, X-linked recessive disease characterised by deficiency of the lysosomal enzyme iduronate-2-sulfatase. Accumulation of glycosaminoglycans leads to pathological changes in multiple organs. We present two cases of attenuated MPS II. These patients have normal intelligence and survived into adulthood though both of them present with different abnormalities including facial dysmorphism, joint stiffness and contractures, valvular dysfunction, neurologic involvement, hepatosplenomegaly.

Key words. *Mucopolysaccharidosis type II, Hunter syndrome, enzyme replacement therapy, idursulfase beta.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2015, 24 (1), 76-82.

econom1_Layout 1 09.03.15 11:24 Page 83

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Клинико-экономический анализ применения ривароксабана после острого инфаркта миокарда

О.В. Шаталова[1], С.В. Моисеев[2]

[1]Кафедра клинической фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета, Волгоград
[2]Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Цель. Клинико-экономический анализ применения ривароксабана у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ), в условиях здравоохранения РФ.

Материал и методы. Была рассчитана разница затрат на профилактику повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ОИМ, при двойной антитромботической терапии аспирином и клопидогрелом и добавлении ривароксабана к двойной терапии. Затраты рассчитывали с помощью моделирования с использованием дерева решений с временным горизонтом 1 год. Структура модели отражала результаты рандомизированного контролируемого исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51, продемонстрировавшего снижение риска повторных сердечно-сосудистых событий, а также тромбоза стента при добавлении ривароксабана к терапии аспирином и клопидогрелом по сравнению с двойной терапией. Помимо прямых затрат, учитывали непрямые затраты, связанные с ОИМ и преждевременной смертью. Прямые медицинские затраты рассчитывали на основании тарифных соглашений на 2014 г. Базовый расчет проводился для г. Москвы. Анализ чувствительности включал в себя изменение стоимости медицинской помощи в других городах РФ.

Результаты. Результаты базового расчета показали, что дополнительные затраты на комбинацию ривароксабана с двойной антиагрегантной терапией составили 2 400 руб. на 1 пациента в месяц. Анализ чувствительности продемонстрировал высокую устойчивость полученных результатов к изменению стоимости медицинской помощи.

Вывод. Использование ривароксабана в комбинации с аспирином и клопидогрелом является оправданным с клинико-экономической точки зрения, поскольку при относительно небольшом размере дополнительных затрат она дополнительно снижает риск повторных сердечно-сосудистых событий по сравнению с двойной терапией.

Ключевые слова. *Острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, ривароксабан, аспирин, клопидогрел, стентирование.*

Клин. фармакол. тер., 2015, 24 (1), 83-87.

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости в Российской Федерации (РФ). Так, на его долю приходится 36,4% госпитализаций больных с острым коронарым синдромом [1]. Всего в 2013 г. в РФ было зарегистрировано 252 126 новых случаев ОИМ [2], который является также одной из основных причин смерти в РФ. По данным Министерства Здравоохранения РФ в 2012 г. непосредственно от ОИМ умерли 59 729 человек, или 12% от всех случаев смерти от ишемической болезни сердца. При этом специалисты отмечают недостаточную выявляемость этого заболевания [1,3]. Важное значение имеют снижение возраста пациентов, у которых диагностируют ОИМ, а также рост смертности от него среди людей трудоспособного возраста. Суммарные затраты на лечение пациентов с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST в 2008-2009 гг. в РФ составили более 70 млрд руб. в год, в том числе прямые затраты – 21 млрд руб., а непрямые – 53,5 млрд руб. [1].

Современные подходы к лечению ОИМ предполагают агрессивную тактику ведения, включая как можно более раннее восстановление кровотока в коронарных

econom1_Layout 1 09.03.15 11:24 Page 84

артериях. Основной метод реваскуляризации – чрескожная транслюминальная балонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий. Также обязательно назначение двойной антиагрегантной терапии аспирином и клопидогрелом на длительный срок. Несмотря на это, у пациентов, перенесших ОИМ, остается повышенным риск повторного инфаркта миокарда и смерти. Кроме того, после установки стента возникает риск его тромбоза. Отчасти это объясняется увеличением синтеза тромбина, сохраняющимся в течение длительного времени даже после купирования острого события. Данная гипотеза подтверждается улучшением прогноза и снижением частоты повторного инфаркта миокарда у пациентов, которым в дополнение к аспирину назначали варфарин [4]. Применение варфарина при ОИМ не получило широкого распространения из-за сложностей, связанных с назначением препарата, а также значительного увеличения риска кровотечений, перевешивающих пользу от антикоагуляции. Этих недостатков лишен ривароксабан – новый пероральный антикоагулянт, относящийся к группе ингибиторов Ха фактора свертывания и одобренный к применению в Европе и РФ.

Целью исследования было проведение клинико-экономического анализа применения ривароксабана при ОИМ в условиях здравоохранения РФ.

Материал и методы

Описание исследования. Был проведен анализ разницы затрат на профилактику повторного ОИМ при добавлении ривароксабана к двойной антиагрегантной терапии аспирином и клопидогрелом по сравнению со стандартной терапией аспирином и клопидогрелом. Затраты рассчитывали при помощи моделирования. Модель представляла собой дерево решений и была построена с использованием результатов рандомизированных контролируемых исследований сравниваемых альтернатив, а также эпидемиологических данных РФ. Учитывали позицию государства, являющегося плательщиком за оказание медицинской помощи. Рассматривали только официально зарегистрированную при ОИМ в РФ дозу ривароксабана – 2,5 мг два раза в день [5]. Следует отметить, что в РФ применение ривароксабана одобрено при остром коронарном синдроме с повышением уровня кардиоспецифических биомаркеров, который в данной статье обозначали общепринятым термином “острый инфаркт миокарда”. Расчеты производили в программе Microsoft Office Excel 2010.

Структура, параметры и допущения модели. Структура модели приведена на рис. 1. Временной горизонт составил 1 год. Модель была построена на основании результатов многоцентрового, международного, двойного слепого, рандомизированного, контролируемого исследования ATLAS ACS 2-TIMI 51, в котором оценивали клиническую эффективность и безопасность добавления ривароксабана к терапии аспирином и клопидогрелом по сравнению с двойной антиагрегантной терапией у пациентов, перенесших ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST [6]. В этом рандомизированном контролируемом исследовании участвовали более 30 российских клинических центров, в которых в целом наблюдался 1751 пациент. Главным показателем эффективности был комбинированный исход, состоявший из повторного ОИМ, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин. Кроме того, анализировали общую смертность и частоту тромбоза стента. Главным показателем безопасности были массивные кровотечения (по критериям TIMI), не связанные с проведением ангиопластики.

В исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 применение ривароксабана привело к значительному дополнительному снижению риска сердечно-сосудистых событий на 16% (относительный риск [ОР] = 0,84; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,72-0,97, p=0,007). Продемонстрированный уровень эффективности сохранялся при анализе в подгруппах пациентов только с ОИМ, а также живущих в странах Восточной Европы, что дает основания считать полученные результаты применимыми к пациентам в РФ. Также при добавлении ривароксабана к двойной терапии было отмечены снижение частоты смерти и тромбоза стента: ОР=0,68 (95% ДИ 0,53-0,87, p=0,004) и 0,65 (95% ДИ 0,45-0,94, p=0,02), соответственно. Терапия ривароксабаном в комбинации с аспирином и клопидогрелом сопровождалась повышением риска массивных кровотечений (ОР=3,46 (95% ДИ 2,08-5,77, p<0,001), но без увеличения риска фатальных кровотечений, который при терапии тремя препаратами был сопоставим с таковым в группе сравнения (ОР=0,67; 95% ДИ 0,24-1,89, p=0,45). Необходимо отметить, что абсолютный риск массивных кровотечений при применении ривароксабана в сочетании с двойной терапией оставался низким и был равен 1,8%.

Согласно структуре модели, после перенесенного ОИМ могла наступить смерть, либо пациент мог выжить. В случае выживания на фоне лечения могло произойти массивное кровотечение. Терминальной ветвью как при наличии массивного кровотечения, так и при его отсутствии было наступление или ненаступление повторного сердечно-сосудистого события в виде ОИМ или инсульта (рис. 1). Наличие массивного кровотечения не влияло на прогноз и эффективность лечения. Риск тромбоза стента учитывался как взвешенная стоимость его лечения, добавленная в общие затраты в случае выживания после первого ОИМ. Как и в рандомизированном контролируемом исследовании, в модели учитывалось наступление только первого события каждого типа. Допускалось, что все события происходят вне стационара и в конце периода моделирования.

Вероятность событий для двух наиболее важных показателей модели – повторного ОИМ и смерти – в случае двойной терапии была взята из официальных статистических

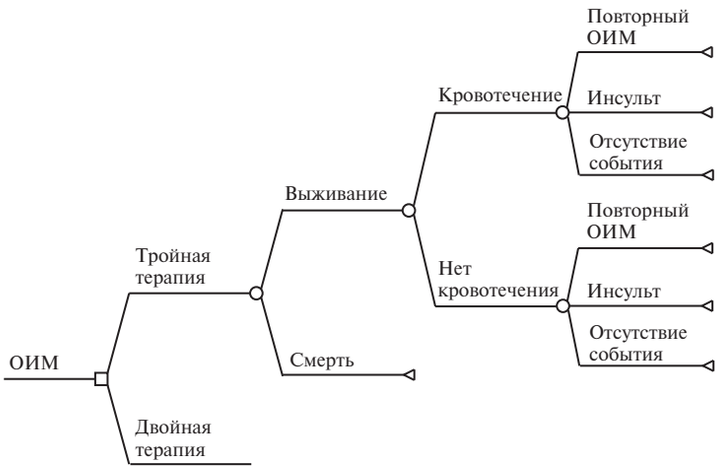

Рис. 1. Структура дерева решений в исследовании

econom1_Layout 1 09.03.15 11:24 Page 85

ТАБЛИЦА 1. Вероятности событий, использованные в модели

Событие	Ривароксабан + двойная терапия	Двойная терапия
Смерть	13,6%	20,0%
Повторный ОИМ	18,5%	22,0%
Инсульт	1,0%	1,2%
Тромбоз стента	2,2%	2,9%
Массивное кровотечение	1,8%	0,6%
Стентирование при ОИМ	16,0%	16,0%

материалов Минздрава РФ – 22,0 и 20,0% соответственно (табл. 1) [2]. Вероятность развития инсульта, массивного кровотечения и тромбоза стента была рассчитана путем преобразования частоты соответствующих событий в контрольной группе в исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 [6]. Использование результатов рандомизированного контролируемого исследования в последнем случае связано с недостатком официальных статистических данных об этих событиях у пациентов, перенесших ОИМ. Вероятность событий при добавлении ривароксабана к двойной терапии была рассчитана на основании отношения соответствующих показателей в исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 (см. выше) к таковым на фоне двойной терапии. Частота стентирования при ОИМ в модели, согласно данным Минздрава РФ, равнялась 16% [2].

Структура затрат, источники цен. В исследовании учитывали прямые медицинские и непрямые затраты. Прямые затраты включали в себя стоимость добавления ривароксабана к аспирину и клопидогрелу и лечения клинических событий. Непрямые затраты включали в себя недопроизводство ВВП из-за преждевременной смерти и выплаты пособий в связи с временной и стойкой утратой нетрудоспособности на фоне ОИМ.

Затраты на назначение ривароксабана рассчитывали исходя из стоимости его суточной дозы (табл. 2). Для ее расчета использовали предельную зарегистрированную цену ривароксабана в дозе 2,5 мг с добавленными к ней средней оптовой надбавкой и НДС, равными 10% [7].

В базовом сценарии для расчета затрат на оказание медицинской помощи использовали тарифы фонда обязательного медицинского страхования (ФОМС) г. Москвы [8]. Затраты на лечение клинических событий включали в себя стоимость госпитализации и вызова бригады скорой медицинской помощи (СМП). Стоимость лечения ОИМ рассчитывали как среднее арифметическое стоимости лечения перечисленных в соглашении форм ОИМ; стоимость лечения инсульта – как среднее арифметическое стоимости лечения ишемического и геморрагического инсульта; стоимость лечения массивного кровотечения – как среднее арифметическое стоимости лечения желудочно-кишечного, внутричерепного и внутримозгового кровотечений. Предполагалось, что в случае ОИМ вызов СМП может быть осуществлен врачебной бригадой, специализированной кардиологической и реанимационной бригадами. Поэтому стоимость вызова СМП для ОИМ была рассчитана как среднее арифметическое стоимости перечисленных вызовов. Стоимость вызова СМП при инсульте была рассчитана аналогичным образом с учетом вызова неврологической бригады в качестве специализированной. Стоимость вызова СМП при массивном кровотечении была рассчитана как среднее арифметическое стоимости вызова СМП при ОИМ и инсульте. Прямые затраты, связанные со смертью, включали в себя только вызов СМП для констатации смерти, стоимость которого равнялась вызову СПМ при массивном кровотечении. Стоимость лечения тромбоза стента соответствовала стоимости стентирования согласно нормативам финансирования высокотехнологичной медицинской помощи на 2014 г. [9]. Источником непрямых затрат, связанных с ОИМ и смертью, служило российское исследование, выполненное А.В.Концевой и соавт. [1]. Использовались результаты за 2009 г.

Анализ чувствительности. Анализ чувствительности включал в себя изменение стоимости оказания медицинской помощи (табл. 2). В качестве источников цен использовали тарифные соглашения крупных городов из различных регионов РФ: Владивосток, Нижний Новгород, Самара, Санкт-Петербург [10-13]. Методика расчета стоимости каждого отдельного вида помощи была аналогичной базовому расчету.

Результаты

Базовый расчет. Суммарные затраты за 1 год на 1 пациента в случае двойной антитромботической терапии равнялись 34 194 руб., а при добавлении ривароксабана к двойной терапии – 65 481,59 руб. Разница составила 31 287,50 руб. в год в пользу двойной терапии, или 2 400,14 руб. в месяц (28 дней).

Анализ чувствительности. Во Владивостоке суммарные затраты на двойную антиагрегантную терапию и комбинацию ривароксабана с двойной терапией на 1 пациента в год равнялись 30 930,01 и 62 485,78 руб., соответственно (разница – 31 555,77 руб. за год, или 2 420,72 руб. в месяц), в Нижнем Новгороде – 28 162,53 и 59 967,32 руб. (разница – 31 804,79 руб. в год, или 2 439,82 руб. в месяц), в Самаре – 31 030,83 и 62 498,47 руб. (разница – 31 668,56 руб. в год, или 2 429,37 руб. в месяц), в Санкт-Петебруге – 28 524,93 и 60 193,49 руб.

ТАБЛИЦА 2. Прямые и непрямые затраты, использованные при базовом расчете и анализе чувствительности

	Владивосток	Москва	Нижний Новгород	Самара	Санкт-Петербург
Прямые затраты (руб.)					
Суточная доза ривароксабана	113,00	113,00	113,00	113,00	113,00
Стационарное лечение ОИМ	47 589,50	52 520,14	32 661,96	47 296,50	32 216,07
Стационарное лечение инсульта	20 891,03	61 013,92	32 336,96	57 460,00	32 222,00
Стационарное лечение массивного кровотечения	42 848,05	60 861,30	40 258,71	34 523,23	34 716,30
Вызов СМП при ОИМ	2 304,06	7 432,95	1697,12	1 886,73	2 897,00
Вызов СМП при инсульте	2 304,06	6 765,26	1697,12	1 941,77	2 897,00
Вызов СМП при массивном кровотечении/смерти	2 304,06	7 099,10	1697,12	1 914,25	2 897,00
Непрямые затраты (руб.)					
Недопроизводство ВВП из-за смерти	94 848,14	94 848,14	94 848,14	94 848,14	94 848,14
Выплаты из-за временной и стойкой нетрудоспособности при ОИМ	8 200,36	8 200,36	8 200,36	8 200,36	8 200,36

econom1_Layout 1 09.03.15 11:24 Page 86

Рис. 2. Результаты базового расчета и анализа чувствительности: дополнительные затраты на добавление ривароксабана к двойной антиагрегантной терапии (руб. на 1 пациента в месяц) по сравнению с двойной антиагрегантной терапией в различных городах РФ

(разница – 31 467,65 руб. в год, или 2 413,96 руб. в месяц) (рис. 2).

Обсуждение

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 применение ривароксабана в дозе 2,5 мг два раза в сутки в течение в среднем 13 месяцев у больных, перенесших ОКС, привело к снижению риска первичной конечной точки, включавшей в себя инфаркт миокарда, инсульт или смерть от сердечно-сосудистых причин, на 16% (p=0,02), а также смерти от сердечно-сосудистых причин на 34% (p=0,002) и смерти от любых причин на 32% (p=0,002) (рис. 3). На основании результатов этого исследования применение ривароксабана было одобрено у больных, перенесших ОКС с повышением активности кардиоспецифических маркеров, т.е. инфарктом миокарда.

В настоящем исследовании была впервые изучена клинико-экономическая эффективность добавления ривароксабана к терапии клопидогрелом и аспирином у пациентов, перенесших ОИМ, для снижения риска повторных сердечно-сосудистых событий в условиях российского здравоохранения. Результаты исследования показали, что добавление ривароксабана к стандартной терапии требует дополнительных затрат в размере приблизительно 2 400 руб. в месяц. Они были рассчитаны с учетом снижения количества госпитализаций, вызовов СМП и амбулаторных визитов, связанных с предотвращенными сердечно-сосудистыми событиями. Анализ чувствительности показал устойчивость полученных результатов к выраженным различиям стоимости медицинской помощи в регионах РФ. В настоящее время в РФ нет формальных критериев оценки клинико-экономической эффективности, однако указанные дополнительные затраты можно считать оправданными, поскольку они сопровождаются улучшением прогноза у пациентов, перенесших ОИМ, в виде снижения риска повторного инфаркта миокарда, смерти и тромбоза стента в случае проведения коронарной ангиопластики. Указанные дополнительные затраты на ривароксабан являются относительно

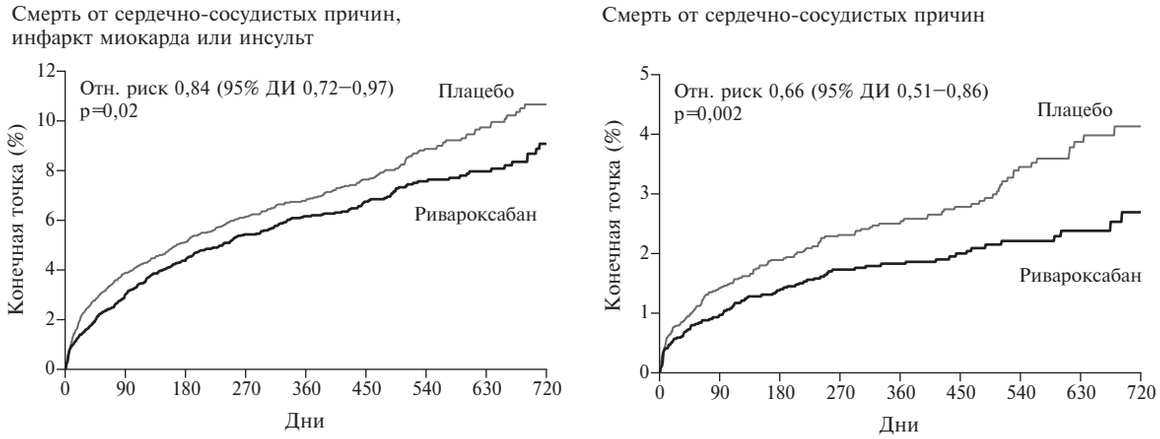

Рис. 3. Снижение риска развития первичной конечной точки и смерти от сердечно-сосудистых причин при лечении ривароксабаном в дозе 2,5 мг два раза в сутки по сравнению с плацебо в исследовании ATLAS ACS 2–TIMI 51 [6]

econom1_Layout 1 09.03.15 11:24 Page 87

небольшими и составляют в месяц около 6% от средней стоимости стационарного лечения ОИМ в проведенном исследовании.

К преимуществам проведенного исследования относится использование в модели реальных данных о частоте наиболее важных событий в РФ. Другим преимуществом является учет побочных эффектов в виде массивных кровотечений, равно как и непрямых затрат, связанных с повторным событием и смертью, что позволяет наиболее полно оценить все экономические последствия от лечения.

К ограничениям исследования относится непродолжительный период моделирования, что связано с отсутствием на данный момент данных о долгосрочной эффективности ривароксабана в комбинации с двойной антиагрегантной терапией по сравнению с двойной терапией. При этом, однако, нужно отметить, что максимальный риск повторных сердечно-сосудистых событий наблюдается в течение первого года после ОИМ. Кроме того, были использованы относительно старые сведения о непрямых затратах, соответствовавших 2009 г. С учетом инфляции текущий размер этих затрат выше, следовательно, дополнительные затраты, связанные с назначением ривароксабана в действительности меньше.

1. Концевая А.В., Калинина А.М., Колтунов И.Е. и др. Социально-экономический ущерб от острого коронарного синдрома в Российской Федерации. РФК 2011;7(2):158-66.
2. Заболеваемость всего населения России в 2013 году. Статистические материалы. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения. ФГБУ "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения" Минздрава. М., 2014.
3. Министерство здравоохранения Российской Федерации [электронный ресурс]. Демографическая ситуация. URL: http://www.rosminzdrav.ru/poleznye-resursy/demograficheskaya-situatsiya/noyabr-2012-g. Доступ 01.12.2014.
4. Rothberg MB, Celestin C, Fiore LD, et al. Warfarin plus aspirin after myocardial infarction or the acute coronary syndrome: meta-analysis with estimates of risk and benefit. Ann Intern Med 2005;143:241-50.
5. Государственный реестр лекарственных средств [электронный ресурс]. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто. URL: http://www.grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&Filepath=\Vneseno_v_Grls\436411\IP&idReg=145903&isOld=0&fileType=jpg&pfolder=2.
6. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. N Engl J Med 2012;366(1):9-19.
7. Государственный реестр предельных отпускных цен [электронный ресурс]. Доступ 05.12.2014.
8. Московский городской фонд обязательного медицинского страхования [электронный ресурс]. Тарифы на медицинские услуги. URL: http://www.mgfoms.ru/system/files/fokt1014.xls Доступ 08.12.2014.
9. Приказ Минздрава России от 07.02.2014 N 63н "О мерах по реализации постановления Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2013 г. N 1278 "Об утверждении Правил финансового обеспечения оказания высокотехнологичной медицинской помощи гражданам Российской Федерации в федеральных государственных бюджетных и автономных учреждениях за счет бюджетных ассигнований, предусмотренных в федеральном бюджете Министерству здравоохранения Российской Федерации, в 2014 году".
10. Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Приморского края. Территориальное тарифное соглашение на 2014 год. URL: http://www.omspk.ru/normativnaya_baza/komissiya-po-razrabotke-tp-oms/index.php Доступ 08.12.2014
11. Региональное законодательство. Тарифное соглашение в сфере обязательного медицинского страхования на территории Нижегородской области на 2014 год [электронный ресурс]. URL: http://www.allregionz.ru/index.php?id=36314 Доступ 08.12.2014
12. Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Самарской области. Тарифное соглашение в системе ОМС и Регламент оплаты медицинских услуг [электронный ресурс]. URL: http://samtfoms.ru/pages/192/ Доступ 09.12.2014.
13. Информационный портал ОМС Санкт-Петербурга. Генеральное тарифное соглашение [электронный ресурс]. URL: http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338 Доступ 09.12.2014.

Economic analysis of rivaroxaban in patients with acute myocardial infarction

O.V. Shatalova, S.V. Moiseev

Aim. To undertake economic analysis of rivaroxaban in patients with acute myocardial infaction (AMI) in Russian healthcare system.

Methods. Difference in costs of prevention of recurrent cardiac events in patients with AMI for dual therapy with aspirin + clopidogrel and triple therapy with aspirin + clopidogrel + rivaroxaban was calculated. Costs were estimated by means of decision tree with time horizon of 1 year. The model structure represented results of ATLAS ACS 2-TIMI 51 randomized controlled trial that showed a decrease in risk of recurrent cardiac events on triple therapy in comparison with dual treatment. A decrease in risk of stent thrombosis was also found. These results and Russian epidemiological data were used as input sources for the model. Direct and indirect costs were calculated. Indirect costs included financial losses due to AMI and premature death. Direct costs were calculated using the rate agreements. Base case was evaluated for Moscow. Sensitivity analysis represented change of cost for medical care in the other cities of Russia.

Results. Results for base case showed additional costs of 2 400 RUB per 1 patient per year for triple therapy in comparison with dual treatment. These results were not sensitive to the change of costs of medical care.

Conclusion. Triple therapy for patients with AMI is effective from economic standpoint. By means of relatively small additional costs (6% of in-patient care for AMI) it allows to decrease the risk of recurrent cardiac events in comparison with dual therapy.

Keywords. *Acute myocardial infarction, rivaroxaban, aspirin, clopidogrel, stenting.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2015, 24 (1), 83-87.

econom1_Layout 1 09.03.15 11:24 Page 88

Фармакоэкономический анализ применения эверолимуса по сравнению с акситинибом во второй линии при метастатическом раке почки

А.С. Колбин[1,2], М.Ю. Фролов[3,4], А.А. Курылев[1], М.А. Проскурин[2], Ю.Е. Балыкина[2]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова
[2] Санкт-Петербургский государственный университет
[3] Волгоградский государственный медицинский университет
[4] Волгоградский медицинский научный центр

Цель. Фармакоэкономическая оценка применения эверолимуса по сравнению с акситинибом в качестве второй линии терапии у пациентов с метастатическим почечноклеточным раком.

Материал и методы. Были выполнены анализ эффективности затрат, анализ влияния на бюджет и анализ чувствительности. В качестве критериев эффективности рассматривали выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость. Прямые затраты были оценены с перспективы системы здравоохранения.

Результаты. Установлено, что применение эверолимуса менее затратно по сравнению с использованием акситиниба и сопровождается снижением вероятности возникновения нежелательных явлений, а также увеличением длительности общей выживаемости. Суммарные затраты на одного пациента составили 1 686 463 руб. при применении эверолимуса и 2 283 237 руб. при применении акситиниба. Результаты многостороннего анализа чувствительности подтвердили выводы основного сценария относительно большей экономической целесообразности использования эверолимуса. Результаты анализа влияния на бюджет показали возможность экономии бюджетного финансирования при применении эверолимуса, что выражается в возможности дополнительно пролечить пациентов с почечно-клеточным раком без дополнительных затрат со стороны системы здравоохранения.

Заключение. Применение эверолимуса является экономически целесообразной стратегией, так как характеризуется большей эффективностью и меньшими затратами.

Ключевые слова. *Фармакоэкономика, эверолимус, метастатический рак почки.*

Клин. фармакол. тер., 2015, 24 (1), 88-92.

Почечно-клеточный рак (ПКР) – опухоль почки, первичным источником которой являются клетки паренхимы почки [1]. ПКР составляет около 90% всех опухолей почки [2]. Выделяют несколько гистологических типов ПКР, однако, по мнению экспертов, около 80-85% всех случаев опухоли этой локализации приходится на светлоклеточный рак [2,3]. Метастатический ПКР (мПКР) – стадия заболевания, при которой развивается отдаленное метастазирование [4]. Лечение мПКР основано на применении препаратов таргетной терапии, к которым относят (1) антиангиогенные средства – ингибиторы тирозинкиназы VEGF (vascular endothelial growth factor – сосудистого эндотелиального фактора роста) – сунитиниб, сорафениб, акситиниб, пазопаниб; моноклональные антитела к рецепторам VEGF – бувацизумаб; (2) ингибиторы киназы mTOR (mammalian target of rapamycin – мишень рапамицина у млекопитающих) – эверолимус, темсиролимус. Критерии выбора препарата той или иной группы отражены в многочисленных клинических рекомендациях, в том числе Национальной всеобщей онкологической сети (NCCN – National Comprehensive Cancer Network) [2], Европейского общества медицинской онкологии (ESMO – European Society for Medical Oncology) [3], практических рекомендациях по лечению злокачественных опухолей Российского общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) [4]. Во всех рекомендациях указано, что при неэффективности первой линии терапии ингибиторами тирозинкиназы обосновано применение эверолимуса или акситиниба в качестве второй линии терапии.

Целью настоящего анализа была оценка клинико-экономической целесообразности применения эверолимуса для второй линии у пациентов с мПКР при неэффективности первой линии терапии ингибиторами тирозинкиназы (сунитиниб).

Материал и методы

При проведении клинико-экономического анализа использовали отраслевые стандарты “Клинико-экономического исследования”, применяемые в Российской Федерации (РФ) [5]. Был проведен анализ эффективности затрат с расчетом соответствующего коэффициента (cost-effectiveness – CER). Данные о затратах и эффективности были получены с помощью метода моделирования по Маркову. Если эффективность одного из исследуемых режимов и затраты, связанные с его применением, превышали таковые другого метода лечения, проводили инкрементальный анализ с расчетом коэффициента эффективности дополнительных затрат (incremental cost-effectiveness ratios – ICERs). Данный

Адрес: 199106, Санкт-Петербург, В.О., 21-я линия, 8А, СПбГУ, Лаборатория клинической фармакологии

econom1_Layout 1 09.03.15 11:24 Page 89

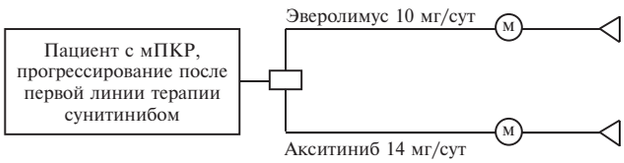

Рис. 1. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки применения эверолимуса при мПКР в условиях неэффективности предшествующей терапии ингибиторами тирозинкиназы

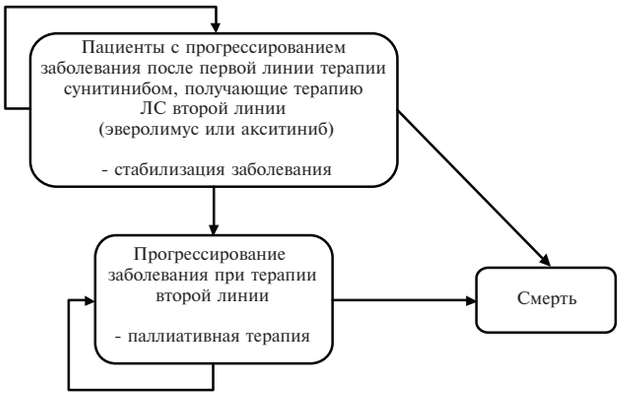

Рис. 2. Схематическое представление последовательностей переходов в цикле Маркова

анализ использовали для определения дополнительных затрат (стоимости) на предотвращение одного случая смерти и/или на один год сохраненной жизни (или других показателей). Полученные результаты сравнивали с "порогом готовности общества платить" (порог фармакоэкономической целесообразности – cost-effectiveness threshold), который рассчитывают как трехкратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения [6-9]. Дополнительно проводили анализ влияния на бюджет.

Был составлен перечень прямых затрат (ПЗ): стоимость лечения основного заболевания (мПКР) – затраты на лекарственные средства (ЛС) второй линии терапии; стоимость курса лекарственной терапии, направленного на коррекцию нежелательных явлений (НЯ), развившихся на фоне применения ЛС для лечения основного заболевания; стоимость поддерживающей терапии, в том числе паллиативного лечения; стоимость проведения лабораторных и инструментальных методов диагностики. Затраты на ЛС и медицинские услуги оценивали на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен [10] и других источников [11,12].

В качестве показателей эффективности лечения были взяты результаты, полученные в условиях клинических исследований. В связи с этим был проведен анализ литературных данных по применению эверолимуса (Афинитор, Новартис) и акситиниба (Инлита, Пфайзер) во второй линии терапии мПКР. Основываясь на данных клинических исследований применения эверолимуса и акситиниба, были использованы следующие критерии эффективности: выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ).

Структура моделей. Использовали "модель анализа решений" для клинико-экономической оценки эверолимуса по сравнению с акситинибом при неэффективности терапии первой линии ингибиторами тирозинкиназы. "Модель анализа решений" была основана на клинических исследованиях по применению различных схем второй линии терапии мПКР, а также данных из дополнительных источников [13-15]. Фармакоэкономическая модель анализа решений была построена таким образом, что в каждой из ветвей модели были проанализированы затраты и эффективность в группе из 100 пациентов. Затем для каждой группы была рассчитана стоимость лечения одного пациента. Модель начинали с выбора ЛС второй линии терапии. Средствами были эверолимус (Афинитор, Новартис) в дозе 10 мг/сут [13,14] и акситиниб (Инлита, Пфайзер) в дозе 14 мг/сут [14,15]. Терапию продолжали до начала прогрессирования заболевания или летального исхода. Далее пациенты входили в цикл Маркова, при прогрессировании заболевания терапию эверолимусом и акситинибом прекращали. Таким пациентам проводились поддерживающая терапия и паллиативное лечение. Конечным состоянием цикла Маркова считали летальный исход. Длительность цикла – 1 месяц, горизонт моделирования – 3 года или до момента смерти всех пациентов моделируемой когорты. Схематическое представление модели 1 и цикла Маркова для модели 1 приведено на рис. 1 и 2.

Источники данных для математического моделирования. Оценочная модель определяет стоимость болезни, вероятность развития тех или иных событий в различных моделях – эффективного лечения, а также осложнений. Результаты модели включают в себя общую стоимость лечения. Медианы ВБП и ОВ приведены в табл. 1.

Стоимость лечения основного заболевания (мПКР) – затраты на ЛС второй линии терапии приведены в табл. 2. При расчете стоимости коррекции НЯ в группах сравнения исходили из того, что в случае развития несерьезных НЯ (1-2 степени в соответствии с международной классификацией CTCAE) необходимо в среднем 2 амбулаторных посещения врача-онколога. НЯ 3-4 степени (по CTCAE) расценивались как серьезные НЯ и сопровождались госпитализацией пациента. Они включали в себя нейтропению, лейкопению, анемию, сыпь, диарею, тошноту/рвоту. Стоимость амбулаторного посещения и стационарного лечения составила 448,90 и 1654,3 руб. соответственно [17]. Стоимость лабораторных и инструментальных методов, проводимых "модельному" пациенту один раз в три месяца,

ТАБЛИЦА 1. Показатели выживаемости при применении сравниваемых режимов второй линии терапии

Показатель эффективности	Эверолимус [13,14,16]	Акситиниб [14-16]
Медиана ВБП (мес)	5,1	4,8
Медиана ОВ (мес)	14,8	10,8
Средняя длительность терапии (мес)	4,7	9,5

Примечание: ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ - общая выживаемость

ТАБЛИЦА 2. Стоимость лечения эверолимусом и акситинибом

МНН	Торговое наименование	Цена (руб.)*	Суточная доза, мг	Суточная стоимость (руб.)
Эверолимус	Афинитор, таб. 10 мг N30	134 304,00	10	5 589,40
Акситиниб	Инлита таб. 5 мг N56	205 222,00	14	10 994,04

Примечание: средняя цена за I-III кварталы 2014 г. по данным IMS с учетом НДС (TRD Hosp price). МНН – международное непатентованное название

econom1_Layout 1 09.03.15 11:24 Page 90

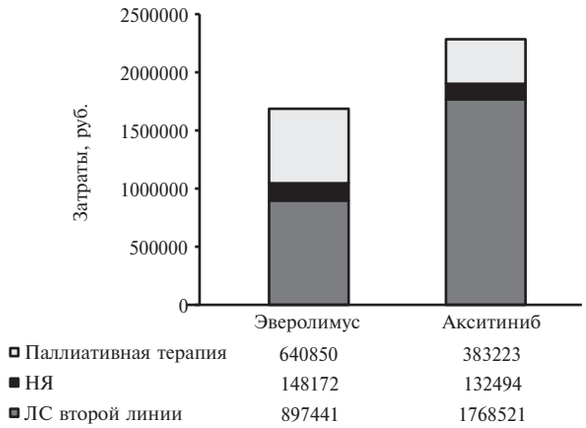

Рис. 3. Суммарные ПЗ на лечение стратегиями сравнения в расчете на одного пациента (горизонт моделирования три года)

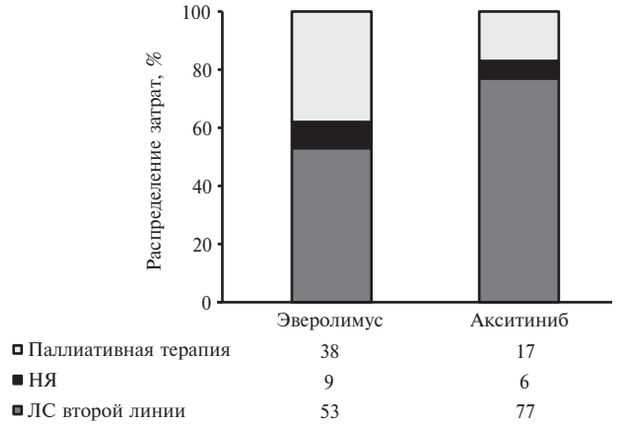

Рис. 4. Распределение затрат при применении стратегий сравнения, горизонт моделирования 3 года

составляет 7692,00 руб. [18-20].

Нам не удалось обнаружить стандарта оказания медицинской помощи в РФ пациентам с терминальной стадией онкологического заболевания. Поэтому для расчета стоимости паллиативной и поддерживающей терапии использовали стоимость 1 койко-дня пребывания пациента в хосписе. В 2014 г. она составила 2915,67 руб. [21].

Анализ чувствительности. Был проведен вероятностный и детерминистский анализы чувствительности. При этом параметры изменяли по одному от 75% до 125% их ценности от полученного результата, вычисляя рентабельность. Принимая во внимание тот факт, что часть данных, характеризующих показатели эффективности, в группе больных, получающих ингибиторы тирозинкиназы, является расчетной, при вероятностном анализе чувствительности был применен более широкий диапазон изменения ценностей параметров в этой группе (65-135%). Это было сделано для того, чтобы точнее оценить устойчивость результатов исследования к изменению показателя эффективности.

Результаты

В основном сценарии была оценена стоимость каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Были рассчитаны суммарные ПЗ при применении сравниваемых стратегий. Для всех стратегий сравнения временной горизонт моделирования составлял три года (или до момента смерти всех пациентов моделируемой когорты). Как видно из рис. 3, при горизонте моделирования 3 года наибольшими ПЗ были при применении стратегии акситиниба – 2 283 237,00 руб. Суммарные затраты при использовании эверолимуса были на 35,3% меньше и составили 1 686 463,00 руб. в расчете на одного пациента. Разница в основном отражала различие стоимости курса ЛС – 897 441,00 руб. при применении эверолимуса и 1 768 521,00 руб. – акситиниба.

На рис. 4 представленое распределение составляющих ПЗ для каждой стратегии лечения (временной горизонт 3 года). Основными составляющими ПЗ были расходы на ЛС второй линии терапии. В группе эверолимуса доля соответствующих затрат составляла 53% от общих затрат, а в группе акситиниба – 77%. На паллиативную терапию в случае прогрессирования заболевания приходилось 38% и 17% затрат в случае эверолимуса и акситиниба, соответственно.

Была оценена частота возникновения различных НЯ в группах сравнения на протяжении периода наблюдения (рис. 5). При анализе НЯ 3-4 степени по CTCAE, требующих дополнительной госпитализации, было показано, что нейтропения, артериальная гипертония и диарея чаще встречались в группе акситиниба, а инфекции, стоматит и анемия – в группе эверолимуса [13-15].

Стратегия применения эверолимуса по влиянию на ОВ превосходила стратегию лечения акситинибом: 14,80 и 10,80 мес, соответственно (разница 37%). ВБП

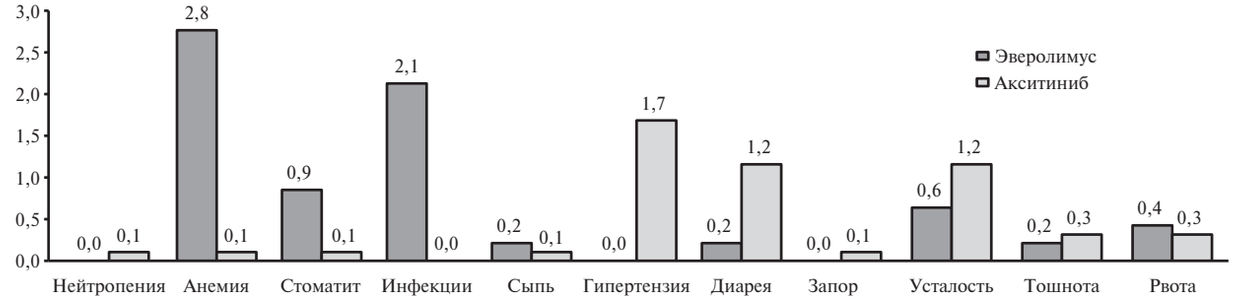

Рис. 5. Частота НЯ 3-4 степени по CTCAE в группах сравнения за один цикл [13-15]

econom1_Layout 1 09.03.15 11:24 Page 91

ТАБЛИЦА 3. Результаты анализа влияния на бюджет

Режим терапии	Всего пациентов	Затраты на одного пациента, руб.	Суммарные затраты на всю популяцию пациентов в РФ, руб.	Экономия затрат, руб.	Число дополнительно пролеченных пациентов
Эверолимус	3 285	1 686 463	5 540 032 345	1 960 401 550	1 162
Акситиниб	3 285	2 283 237	7 500 433 890	-	-

составила 5,1 мес в группе эверолимуса и 4,8 мес в группе акситиниба [16]. С точки зрения соотношения затрат и эффективности при рассмотрении медиан ОВ и ВБП стратегия применения эверолимуса обладала большей эффективностью по сравнению со стратегией назначения акситиниба. При этом затраты на первую стратегию были ниже. Таким образом, стратегия применения эверолимуса доминировала над стратегией лечения акситинибом. Значения CER для ОВ при применении эверолимуса и акситиниба составили 113 950 руб. и 211 411 руб. на одного пациента, соответственно, а для ВБП, – 330 679 руб. и 475 674 руб.

Проводили расчет ICER для показателей эффективности – медианы ОВ и ВБП (мес). Эверолимус характеризовался меньшими затратами и большей эффективностью, что делает этот режим терапии доминирующим по сравнению с акситинибом.

При одновременном многократном изменении таких параметров, как эффективность и стоимость ЛС, стратегия применения эверолимуса оставалась более эффективной (ОВ и ВБП) и менее затратной стратегией по сравнению с акситинибом. Результаты анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в основном сценарии.

Анализ влияния на бюджет. В РФ в 2012 г. зарегистрировано 19 102 случая злокачественных образований почки. В 21,5% из них был впервые установлен диагноз ПКР IV стадии [22]. Принимая во внимание тот факт, что около 80% злокачественных опухолей почки представлены светлоклеточным типом опухоли, в 2012 г. в РФ было выявлено 3 285 случаев светлоклеточного рака почки IV стадии. Согласно международным рекомендациям у таких пациентов при неэффективности первой линии терапии показано применение акситиниба или эверолимуса во второй линии терапии. Как видно из табл. 3, применение эверолимуса позволяет экономить бюджетные затраты системы здравоохранения, что позволят дополнительно пролечить 1 162 пациента в год.

Обсуждение

Фармакоэкономическая оценка препарата эверолимус (Афинитор) путем математического моделирования в условиях российской системы здравоохранения проводилась и ранее [23]. Однако в предыдущих работах эверолимус сравнивали с ингибиторами тирозинкиназы (сунитинибом и сорафенибом). Сегодня согласно международным и российским рекомендациям у пациентов с метастатическим раком почки при неэффективности первой линии терапии ингибиторами тирозинкиназы для второй линии терапии следует применять эверолимус или акситиниб. За основу методологии были взяты отраслевые стандарты “Клинико-экономического исследования”, применяемые в РФ. С клинических позиций использовали обобщенные данные рекомендаций NCCN [2], ESMO [3] и Российского общества клинической онкологии [4]. В настоящем исследовании были использованы следующие критерии эффективности (действенности): длительность ВБП и ОВ в месяцах. На основании систематизированного анализа литературы была предложена модель исследования, с помощью которой оценивали эффективность двух стратегий с учетом БВП и ОВ. Модель начинали с выбора ЛС второй линии терапии – эверолимуса (Афинитор, Новартис) в дозе 10 мг/сут или акситиниба (Инлита, Пфайзер) в дозе 14 мг/сут. Терапию продолжали до момента наступления прогрессирования заболевания или летального исхода.

Было установлено, что применение эверолимуса менее затратно по сравнению с использованием акситиниба на 35% и сопровождается снижением вероятности возникновения НЯ, а также увеличением длительности ОВ на 27%. Суммарные затраты на одного пациента составили 1 686 463 руб. при применении эверолимуса и 2 283 237 руб. при применении акситиниба. Как указано выше, терапия эверолимусом по сравнению с акситинибом требует меньших затрат и, вместе с тем, характеризуется большей эффективностью, т.е. является доминирующей по отношению к акситинибу при рассмотрении в качестве критерия эффективности как ОВ, так и ВБП. В данном случае коэффициент ICER можно и не рассчитывать.

Полученные результаты свидетельствуют об экономической целесообразности применения эверолимуса у пациентов моделируемой когорты. Результаты многостороннего анализа чувствительности подтверждают выводы основного сценария. Результаты анализа влияния на бюджет показали возможность экономии бюджетного финансирования при применении эверолимуса, которое позволяет дополнительно пролечить пациентов с раком почки без дополнительных затрат со стороны системы здравоохранения.

Ограничения исследования

Данные об эффективности терапии взяты из клинических исследований, в которых наряду с эверолимусом и акситинибом пациенты получали наилучшее поддерживающее лечение, отчасти не предусмотренное стандартами терапии больных в Российской Федерации. Поддерживающая терапия в известной степени оказывает влияние на показатели ОВ таких пациентов.

При моделировании по Маркову отдельно не оценивали состояние, при котором развивались НЯ на фоне

econom1_Layout 1 09.03.15 11:24 Page 92

проводимой терапии. Было сделано допущение о том, что развитие таких реакций равновероятно в группах пациентов с прогрессированием заболевания и стабилизацией заболевания, а их частота не меняется со временем.

При анализе влияния на бюджет было сделано допущение о том, что все пациенты с впервые выявленным раком почки IV стадии получали терапию второй линии эверолимусом или акситинибом.

Выводы

1. Эверолимус по сравнению с акситинибом вызывает увеличение ОВ у пациентов с мПКР при неэффективности первой линии терапии ингибиторами тирозинкиназы.

2. Терапия эверолимусом является менее затратной по сравнению с акситинибом, что позволяет говорить об экономической целесообразности применения эверолимуса у пациентов с мПКР.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО “Новартис Фарма” (Россия) в соответствии с внутренними политиками компании и действующим законодательством Российской Федерации. Статья включает результаты клинико-экономического исследования, проведенного при поддержке ООО “Новартис Фарма” (Россия). ООО “Новартис Фарма” (Россия) несет ответственность за содержание статьи и его соответствие результатам исследования. 350037/HEOR/A4/0215/5000

1. Jean-Jacques P. Treatment algorithms in metastatic renal cell carcinoma, including the po-tential role of the novel oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus. Europ Urol Suppl 2009;8(10):809-14.
2. Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, et al. Kidney cancer. J Natl Compr Canc Netw 2011;9(9): 960-77.
3. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25 Suppl 3:iii49-56.
4. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Общества онкологов-химиотерапевтов (RUSSCO) – Практические рекомендации по лекарственному лечению больных почечно-клеточным раком. Под ред. В.М.Моисеенко, 2014. Электронный ресурс. URL: http://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/27.pdf
5. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ №163 от 27.05.2011. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001-2002.
6. Авксентьев М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи). М., Ньюдиамед, 2004, 404 с.
7. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. М., Общество клинических исследователей, 2000, 579 с.
8. Walley T, Haycox A, Boland A. Pharmacoeconomics. Elsevier Health Sciences, 2004, 216 с.
9. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in Health and Medi-cine. New York: Oxford University Press, 1996, 425.
10. Государственный реестр предельных отпускных цен. http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx
11. Медлюкс. Цены в Аптеках г. Москвы Электронный ресурс. URL: www.medlux.ru Дата обращения: 13.12.2014
12. www.zakupki.gov.ru. Официальный сайт Российской Федерации для размещения информации о размещении заказов. 2011.
13. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010; 116(18):4256-65.
14. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus soraf-enib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet 2011;378(9807):1931-9.
15. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14(6):552-62.
16. Sherman SA, Wang X, Amzal B. et al. A Weighted-adjusted indirect comparison of Everolimus (EVE) versus Axitinib (AXI) in second-line metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients who previously failed sunitinib therapy. Genitourinary Cancers Symposium in San Fran-cisco, CA, 2014. J Clin Oncol 2014;32 (suppl 4;abstr 491).
17. Правительство Российской Федерации. Постановление №1074 от 22.10. 2012. Программа государственных гарантии оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2015 г.
18. Министерство Здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Приказ №774 от 20.11.2006. Стандарт медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием почки.
19. Цены на медицинские услуги СПБ ГУЗ "Городская покровская больница". [Электронный ресурс], URL: http://www.pokrov.spb.ru/stoimostq-uslug.html
20. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000;92(3):205-16.
21. Распоряжение Комитета по экономической политике и стратегическому планированию Санкт-Петербурга от 17.07.2013 N 103-р “Об утверждении нормативов финансовых затрат на оказание государственных услуг (выполнение работ) по специализированной медицинской помощи, оказываемой в гериатрических учреждениях (отделениях, кабинетах), медицинской помощи, оказываемой в хосписах (отделениях-хосписах), и медицинской помощи, оказываемой в отделениях сестринского ухода, государственными автономными и бюджетными учреждениями”.
22. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва, 2013 г.
23. Колбин А.С., Курылев А.А., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. Применение эверолимуса и сорафениба при метастатическом раке почки: анализ затраты-эффективность и анализ влияния на бюджет. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2012;8(2):72-8.

Economic evaluation of everolimus versus axitinib in second-line treatment for advanced renal cell carcinoma

A.S. Kolbin, M.Yu. Frolov, A.A. Kurylev, M.A. Proskurin, Yu.E. Balykina

Aim. To conduct a health economic evaluation of everolimus and axitinib in patients with metastatic clear cell carcinoma.

Material and methods. The cost-effectiveness analysis, budget impact analysis and sensitivity analysis were performed. Progression-free survival and overall survival were included into the model as the effectiveness criteria. All the direct costs were calculated from the healthcare system perspective.

Results. Treatment with everolimus was associated with lower direct costs, less frequent adverse events and longer overall survival compared with axitinib. Total costs per patient were 1 686 463 RUR and 2 283 237 RUR for everolimus and axitinib, respectively. A sensitivity analysis confirmed the base case results. Budget Impact Analysis showed that everolimus use allows to save budget costs and to treat additional patients without spending healthcare resources.

Conclusion. We found that the use of everolimus is cost-effective as it is characterized by lower costs and higher efficacy compared with axitinib.

Key words. *Pharmacoeconomics, everolimus, metastatic renal cell carcinoma.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2015, 24 (1), 88-92.