КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2016, том 25, номер 4. 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, зав. кафедрой факультетской терапии СибГМУ, 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

4 **Обзор клинических исследований ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий в свете медицины, основанной на доказательствах**

С.В. Моисеев

11 **Острая декомпенсация сердечной недостаточности**

С.Н. Терещенко, С.Н. Насонова, И.В. Жиров

ЛЕКЦИЯ

18 **Генноинженерные биологические препараты в кардиологии**

П.П. Потапов, П.В. Лазарев

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

24 **Ремоделирование левого предсердия и левожелудочково-артериальное взаимодействие у больных с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью: эффекты амиодарона и соталола**

А.А. Шаваров, Е.В. Кохан, Г.К. Киякбаев

30 **Фармакокинетические свойства и биоэквивалентность препаратов метилдопы: результаты открытого рандомизированного двухэтапного перекрестного исследования с однократным приемом**

А.Л. Хохлов, Л.Н. Шитов, M. Ryska, Ю.А. Джурко, V. Kube, В.Н. Шабров, А.Е. Мирошников, Е.В. Корнева, А.В. Демчинская, А.М. Шитова, А.А. Хохлов, И.Е. Шохин, Е.Г. Лилеева

36 **Сравнительная оценка эффективности Гроприносина® и общепринятой терапии у пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными заболеваниями**

Т.В. Латышева, К.С.Павлова от имени Исследовательской группы Российской многоцентровой клинико-эпидемиологической программы “ГОРИЗОНТ”

42 **Эффективность и безопасность липосомального железа в лечении анемии после резекции желудка или кишечника**

С.С. Вялов

47 **Бессимптомный тромбоз глубоких вен у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами**

Е.А. Макаров, С.В. Моисеев, П.И. Новиков, Н.М. Буланов, А.Е. Шеримова, У.А. Колонина, Е.Г. Минакова

МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

52 **Продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии у больных ИБС: новые рекомендации Американской коллегии кардиологов/ Американской ассоциации сердца**
А.Б. Сумароков

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

57 **Клинический опыт успешного применения серелаксина при лечении тяжелой застойной сердечной недостаточности**
А.Е. Соловьева, С.В. Виллевальде, Л.А. Бабаева, А.С. Моисеев, А.С. Мильто, Ж.Д. Кобалава

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

63 **Лечение болезни Фабри**
С.В. Моисеев, П.И. Новиков, В.В. Фомин

71 **Даклатасвир в комбинации с софосбувиром ± рибавирином — универсальная пангенотипическая схема противовирусной терапии хронического гепатита С**
Э.З.Бурневич, Е.Н.Никулкина, С.Е.Щаницына

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

77 **Фармакоэпидемиологическое исследование БЦЖ-остита при вакцинопрофилактике туберкулеза у детей**
И.И. Снегирева, К.Э. Затолочина, Б.К. Романов

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

81 **Шкала антихолинергической нагрузки как метод борьбы с полипрагмазией у пациентов пожилого и старческого возраста**
Д.А. Сычев, Р.Е. Орехов

РЕВМАТОЛОГИЯ

85 **Этанерцепт: безопасность при HCV- и HBV-инфекции и латентном туберкулезе, риск бактериальных инфекций и вакцинация (часть 2)**
П.И. Новиков, С.В. Моисеев

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

92 **Фармакоэкономическая эффективность сочетанного применения инсулина и вилдаглиптина при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа**
С.К. Зырянов, И.Н. Дьяков

e-mail: clinpharm@mtu-net.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2017, 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 400 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.

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Обзор клинических исследований ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий в свете медицины, основанной на доказательствах

С.В. Моисеев

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, МГУ им. М.В. Ломоносова

Эффективность ривароксабана в профилактике ишемического инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) установлена в рандомизированном контролируемом исследовании 3 фазы ROCKET AF. В настоящее время накоплен уже достаточно большой опыт изучения ривароксабана в реальной клинической практике, включая не только ретроспективные исследования (PMSS, REVISIT-US, RELIEF), но и международное, проспективное, наблюдательное исследование XANTUS. Полученные данные свидетельствуют о том, что эффективность и безопасность ривароксабана в обычной клинической практике соответствуют таковым в рандомизированном контролируемом исследовании.

Ключевые слова. *Фибрилляция предсердий, новые пероральные антикоагулянты, ривароксабан, наблюдательные исследования.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (4), 4-10.

Ривароксабан (Ксарелто) – это пероральный прямой ингибитор фактора Ха, который применяют для профилактики ишемического инсульта и системных эмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), а также для лечения и профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. В последних европейских и российских рекомендациях указано, что ривароксабан и другие новые пероральные антикоагулянты имеют преимущества перед варфарином, поэтому их целесообразно назначать подавляющему большинству пациентов с ФП, нуждающихся в антикоагулянтной терапии [1,2]. Растущая популярность новых пероральных антикоагулянтов отражает не только удобство их применения, но и более высокую эффективность и безопасность по сравнению с таковыми варфарина.

Эффективность ривароксабана в профилактике ишемического инсульта у пациентов с ФП была установлена в рандомизированном контролируемом исследовании III фазы ROCKET AF, в котором новый антикоагулянт сравнивали с варфарином [3,4]. Хотя в это исследование, проводившееся в 1178 центрах в 45 странах, были включены более 14000 больных, все же возникает вопрос, достаточно ли одного, даже крупного, клинического исследования для всесторонней оценки различных аспектов применения нового препарата в клинической практике?

Что может служить доказательством эффективности и безопасности лекарственного препарата?

В соответствии с принципами медицины, основанной на доказательствах, надежным подтверждением эффективности лекарственного средства могут служить только рандомизированные контролируемые исследования, предполагающие его сравнение с плацебо или активным препаратом. Наличие рандомизации позволяет распределить пациентов на две сопоставимые группы и исключить влияние различных кофакторов (например, возраста, пола, тяжести болезни, сопутствующей терапии и т.п.), в том числе неизвестных, на результаты лечения. В этом случае выявленная разница изучаемых

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

исходов (конечных точек) будет отражать эффект лечения, хотя добиться полной сопоставимости групп сравнения по исходным показателям, особенно в относительно небольших исследованиях, удается не всегда, что иногда затрудняет интерпретацию полученных данных.

Многоцентровые, двойные слепые, проспективные, рандомизированные клинические исследования считают "золотым стандартом" при анализе эффективности лекарственных средств, однако не умаляя их достоинств, следует признать и определенные ограничения и недостатки (в частности высокую стоимость и затраты времени) подобных исследований. Благодаря жестким критериям включения и исключения рандомизированные контролируемые исследования позволяют оценить эффективность вмешательства в четко выделенной выборке пациентов, которая может оказаться не вполне репрезентативной по отношению ко всей возможной популяции. Пациенты, участвующие в клинических исследованиях, обычно характеризуются более высокой приверженностью и достаточно четко выполняют рекомендации врача, чему способствуют регулярные визиты в клинику, подсчет принятых доз препарата, возможность в любое время связаться с врачом-исследователем.

В обычной клинической практике нередко складывается иная ситуация, например, пациенты сами или по рекомендации лечащего врача могут снижать дозу или кратность приема лекарственного препарата из соображений удобства или безопасности. Отклонения от рекомендуемой схемы лечения особенно характерны для лекарственных средств, в том числе пероральных антикоагулянтов, которые используют с профилактической целью. В этом случае пациент не ощущает какой-либо субъективной пользы от приема препарата, что снижает его мотивацию. По данным канадского исследования [5], около трети больных с ФП сообщили, что они принимают дабигатран или апиксабан один, а не два раза в день, как указано в инструкции по применению. Вероятно, это отражало желание сделать терапию более удобной, так как приверженность к лечению ривароксабаном, который назначают один раз в день, была выше, а доля пациентов, рассматривающих возможность прекращения антикоагулянтной терапии, при применении этого препарата была достоверно ниже (8%), чем при лечении дабигатраном (18%) или апиксабаном (27%).

Нередко и сами врачи допускают ошибки при выборе доз пероральных антикоагулянтов, например, неоправданно снижают их, стремясь повысить безопасность лечения, или, наоборот, не меняют у пациентов с хронической болезнью почек 3 стадии. C. Pattullo и соавт. на основании анализа опыта применения новых пероральных антикоагулянтов у 176 пациентов в трех университетских клиниках показали, что в трети случаев эти препараты применялись неадекватно [6], в частности у 40% пациентов имелись противопоказания к лечению, прежде всего тяжелое ухудшение функции почек, у 22% – была выбрана слишком высокая доза, а у 38% – слишком низкая. Интересно, что у пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями терапия была более адекватной, чем у больных с ФП. E. Nguen и соавт. проанализировали частоту назначения американскими кардиологами пониженных доз апиксабана (2,5 мг два раза в день) и ривароксабана (15 мг один раз в день) с помощью базы данных IMS LifeLink [7]. В указанных дозах два препарата применяли в 20,8% и 21,7% случаев. Частота применения апиксабана в дозе 2,5 мг два раза в день в 4,4 раза превышала таковую в регистрационном исследовании ARISTOTLE, в то время как относительная разница частоты назначения ривароксабана в дозе 15 мг (зарегистрированная доза у пациентов с клиренсом креатинина 15-49 мл/мин) в клинической практике и исследовании ROCKET AF составила всего 3%.

При изучении нового лекарственного препарата ключевое значение имеет оценка не только эффективности, но и безопасности. Крупные рандомизированные клинические исследования, особенно плацебо-контролируемые, конечно, позволяют определить переносимость лечения и выявить основные нежелательные эффекты. Однако при планировании таких исследований размер выборки определяют на основании возможного влияния препарата на частоту конечных точек, отражающих эффективность. Нежелательные явления обычно встречаются реже, поэтому статистическая сила анализа безопасности часто оказывается недостаточной для выявления редких или непредвиденных побочных лекарственных реакций.

Какие выводы можно сделать на основании вышесказанного? Конечно, никто не подвергает сомнению необходимость и важность рандомизированных клинических исследований, на основании которых принимается решение о регистрации лекарственного препарата или новых показаний к его назначению. Однако после их завершения некоторые вопросы остаются без ответа, прежде всего насколько воспроизводимы полученные результаты в общей популяциии пациентов, которая значительно более неоднородна по сравнению с выборкой клинического исследования. Например, в случае новых пероральных антикоагулянтов неадекватность дозирования может привести как к снижению эффективности, так и к ухудшению безопасности, т.е. к увеличению риска ишемического инсульта или частоты геморагических осложнений, соответственно. Иллюстрацией может служить опыт применения дабигатрана в США. В течение первых 3 месяцев после появления препарата на рынке было зарегистрировано 505 геморрагических осложнений, включая инсульт, число которых в несколько раз превысило таковое при применении варфарина [8]. Возможным объяснением могло быть частое назначение препарата в стандартной дозе (150 мг два раза в сутки) пациентам старческого возраста (>80 лет) и больным с хронической болезнью почек 3 стадии. В датском национальном исследовании было показано, что при назначении дабигатрана в дозе 150 мг

Рис. 1. Пирамида доказательств эффективности лекарственных средств. РКИ - рандомизированные контролируемые исследования

два раза в день врачи примерно в половине случаев не выполняли рекомендации Европейского агентства по лекарствам (EMA) и применяли препарат в указанной дозе у пациентов в возрасте >80 лет и больных, страдавших заболеваниями почек и печени или перенесших кровотечение [9]. Неожиданным результатом этого исследования стало увеличение риска тромбоэмболических осложнений (в 3,62-5,79 раза) у пациентов, которые до дабигатрана получали антагонисты витамина K. По мнению авторов, это могло отражать особенности отбора пациентов и практики замены антикоагулянта.

Чем можно дополнить рандомизированные контролируемые исследования? На рис. 1 перечислены клинические исследования различного дизайна, иерархия которых отражает их роль в изучении эффективности лекарственных средств [10]. В нижней части пирамиды расположены исследования, которые наиболее подвержены системным ошибкам, снижающим валидность полученных данных. Как видно из рисунка, ближе всего к рандомизированным контролируемым исследованиям находятся проспективные и ретроспективные когортные наблюдательные исследования.

Следует однако подчеркнуть, что исследование любого дизайна имеет как преимущества, так и недостатки. Например, небольшая серия случаев, конечно, не может служить подтверждением эффективности вмешательства, особенно профилактического, но позволяет идентифицировать редкие побочные эффекты, требующие специального мониторирования. Основной недостаток любых клинических исследований, помимо рандомизированных, заключается в том, что они не позволяют в полной мере исключить роль различных кофакторов, влияющих на результаты лечения, так как дизайн исследования не предполагает распределение пациентов на группы сравнения в случайном порядке. В связи с этим группы сравнения обычно оказываются мало сопоставимыми как по количеству пациентов, так и основным демографическим и клиническим показателям. Чтобы решить эту проблему, используются методы статистического анализа, в частности многофакторной регрессии, позволяющие учесть эффект возможных кофакторов, или пациентов специально подбирают по ключевым демографическим и клиническим показателям. Однако даже применение таких сложных статистических подходов не позволяет до конца нивелировать вероятность системной ошибки, связанной с отбором пациентов (*selection bias*), при проведении сравнительных наблюдательных исследований [11].

Дополнительные проблемы создает тот факт, что в ретроспективных исследованиях или исследованиях "поперечного среза" невозможно точно описать различные показатели, например, сопутствующую терапию, так как соответствующая информация в базах данных отсутствует или неполная. В этом плане очевидные преимущества имеют проспективные когортные наблюдательные исследования (возможность более точной оценки экспозиции изучаемых вмешательств и других факторов, заранее выбранные критерии определения конечных точек, позволяющие уменьшить вероятность системных ошибок, и т.д.) [12], хотя необходимо еще раз подчеркнуть, что и они не заменяют рандомизированные контролируемые исследования, а дополняют их, позволяя определить эффективность терапии в обычной клинической практике. Прежде чем делать выводы о влиянии того или иного вмешательства на исходы, необходимо очень тщательно оценивать дизайн наблюдательных исследований, чтобы определить возможные источники системной ошибки или влияние дополнительных кофакторов [11].

Клинические исследования ривароксабана

Эффективность и безопасность ривароксабана в профилактике ишемического инсульта и системных тромбоэмболий были доказаны в рандомизированном контролируемом исследовании ROCKET AF [3]. Не обсуждая результаты этого исследования, которые подробно освещены в литературе, следует отметить, что выборка его существенно отличалась от выборки исследований RE-LY (дабигатран) и ARISTOTLE (апиксабан). В исследование ROCKET AF включали пациентов с более тяжелым течением болезни, в пользу чего свидетельствовали более высокие значение $CHADS_2$ и частота сердечной недостаточности. С.Ю. Марцевич и соавт. проанализировали данные нескольких российских регистров, чтобы составить "портрет" пациента с ФП [13]. Хотя в Российской Федерации отсутствует крупный регистр больных с ФП с единым протоколом ведения, на основе собранных данных удалось установить, что пациенты с ФП, обращающиеся в поликлиники, больше всего похожи (возраст, частота перенесенного инфаркта миокарда и т.д.) на больных, включенных в исследование ROCKET AF.

После появления ривароксабана на рынке были проведены несколько послерегистрационных исследований этого препарата, в частности исследование XANTUS [14,15]. Данное наблюдательное исследование характеризовалось следующими особенностями.

Во-первых, в него было включено большое количество пациентов с неклапанной ФП (n=6784), которые наблюдались более чем в 300 центрах в различных странах мира, включая Россию, а средняя длительность наблюдения (около года) была достаточной для оценки результатов лечения.

Во-вторых, исследование имело проспективный дизайн, что, как указано выше, позволяет уменьшить вероятность системных ошибок, свойственных наблюдательным исследованиям. Кроме того, как и в рандомизированных клинических исследованиях, был выделен центральный комитет по конечным точкам, состоящий из 5 независимых экспертов, которые анализировали и подтверждали основные исходы (кровотечение, инсульт, смерть и т.п.) на основании медицинских документов. Необходимость в таком комитете определялась тем, что трактовка различных событий, наблюдающихся в клинических исследованиях, может представлять трудности (например, дифференциальная диагностика инсульта и транзиторной ишемической атаки, определение типа инсульта или причины смерти). В проспективных исследованиях комитет по конечным точкам может запросить дополнительную информацию, необходимую для более надежного анализа. Критерии диагностики ишемического инсульта и больших кровотечений в исследовании XANTUS совпадали с таковыми в ROCKET AF.

В-третьих, исследование было неконтролируемым (т.е. все пациенты принимали ривароксабан) и не предполагало анализ эффективности или безопасности по сравнению с варфарином или другими антикоагулянтами. Фактически исследование было выполнено по просьбе Европейского агентства по лекарствам (EMA), которое рекомендовало провести послерегистрационные исследования новых пероральных антикоагулянтов, чтобы лучше оценить профиль их эффективности и безопасности в клинической практике.

И, наконец, в-четвертых, средний индекс $CHADS_2$ у пациентов, включенных в исследование XANTUS, равнялся 2,0, т.е. был ниже, чем в исследовании ROCKET AF, а доля пациентов с тромбоэмболическими осложнениями в анамнезе составила 19,0% против 55% в исследовании ROCKET AF. При этом риск развития ишемического инсульта и системных тромбоэмболий в исследовании XANTUS был сопоставимым с таковым в исследованиях дабигатрана (RE-LY) и апиксабана (ARISTOTLE) [16,17].

Как и следовало ожидать на основании невысокого среднего значения индекса $CHADS_2$, частота инсульта в исследовании XANTUS была более чем в два раза ниже, чем в исследовании ROCKET AF. Сходные результаты были получены при анализе частоты других тромбоэмболических осложнений и смертности от любых причин (рис. 2). Частота больших кровотечений, в том числе желудочно-кишечных, в исследовании XANTUS также была ниже (2,1 и 0,9 на 100 пациенто-лет, соответственно), чем в исследовании ROCKET AF (3,6 и 2,0 на 100 пациенто-лет), однако частота смертельных кровотечений, кровотечений из жизненно-важных органов и внутричерепных кровотечений в двух исследованиях существенно не отличалась (0,2-0,7 и 0,2-0,8 на 100 пациенто-лет, соответственно). У 96% больных на фоне лечения ривароксабаном не было зарегистрировано ни одного из таких исходов, как смерть от любых причин, большие кровотечения, инсульт/системная эмболия. Приверженность к лечению ривароксабаном в обычной клинической практике была высокой. Через 1 год терапию этим препаратом продолжали около 80% больных. При этом три четверти пациентов, включенных в исследование, были “очень удовлетворены” или “удовлетворены” назначенным препаратом. Таким образом, с

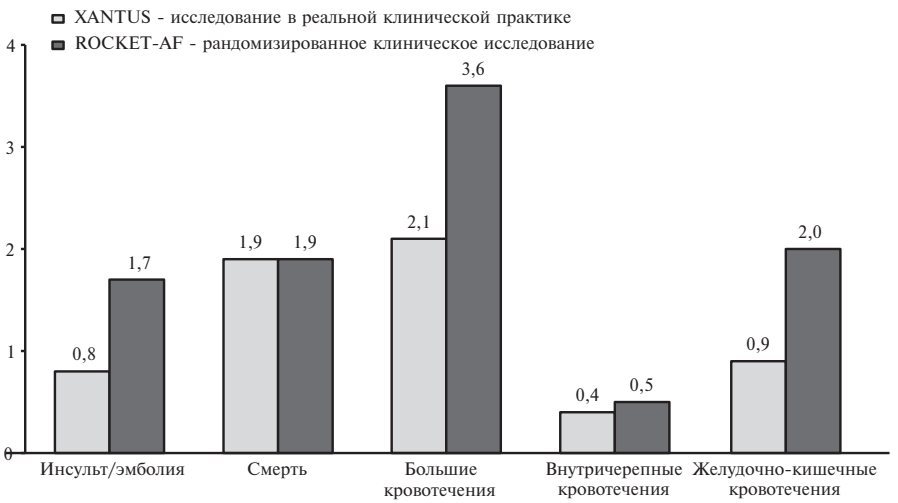


Рис. 2. Частота неблагоприятных исходов (на 100 пациенто-лет) при лечении ривароксабаном в исследованиях XANTUS и ROCKET AF

учетом более низкого исходного риска инсульта и геморрагических осложнений результаты исследования XANTUS, полученные в обычной клинической практике, фактически совпали с результатами ROCKET AF.

S. Tamayo и соавт. в очень крупном (n=27467) 5-летнем наблюдательном исследовании (PMSS) изучали безопасность ривароксабана на основании медицинской базы данных Министерства обороны США [18]. Авторы анализировали электронные медицинские документы, которые позволяют получить доступ к клиническим характеристикам пациентов и результатам лабораторных и инструментальных методов. Для диагностики больших кровотечений на основании кодов МКБ-9 был использован валидированный алгоритм, предложенный A. Cunningham и соавт. [19]. Предсказательная точность положительного результата при применении этого алгоритма составила 89-99%, в связи с чем он использовался в других клинических исследованиях с целью идентификации серьезных кровотечений.

В течение 15-месячного периода большие кровотечения наблюдались у 478 из 27467 больных с неклапанной ФП, получавших ривароксабан (2,86 на 100 пациенто-лет). Пациенты, перенесшие геморрагические осложнения, были старше и чаще страдали сопутствующими заболеваниями, в том числе артериальной гипертонией, коронарной болезнью сердца, сердечной недостаточностью и заболеванием почек. Чаще всего развивались большие кровотечения из желудочно-кишечного тракта (423/478; 88%), реже – внутричерепное кровотечение (36/478; 7,5%). Однако частота смертельных кровотечений была низкой (0,08 на 100 пациенто-лет), а средний возраст умерших пациентов составил 82,4 года. Частота больших кровотечений в этом исследовании, как и в исследовании XANTUS, была ниже, чем в исследовании ROCKET AF, причем эта тенденция проявлялась во всех возрастных группах.

В ретроспективном исследовании REVISIT-US сравнивали эффективность и безопасность ривароксабана, апиксабана и варфарина на основании базы данных MarketScan (заявки страховых компаний) у пациентов, впервые начавших антикоагулянтную терапию и продолжавших ее в течение по крайней мере 180 дней [20]. Для идентификации случаев ишемического инсульта и интракраниальных кровотечений применялся специальный алгоритм, который используется Американской администрацией по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами и позволяет снизить вероятность ложноположительных результатов (наличие случаев инсульта и внутричерепных кровотечений, которых не было в изучаемый период времени, но отмечавшихся ранее). Чтобы группы сравнения были максимально сопоставимыми, подбор пациентов проводили по индексу предрасположенности. Риск конечных точек в выделенных когортах оценивали с помощью модели множественной регрессии Кокса.

В группы апиксабана и варфарина были включены по 4083 пациента. Частота применения апиксабана в сниженной дозе 2,5 мг два раза в сутки составила 15,5% и в 3 раза превышала таковую в исследовании ARISTOTLE (4,7%). В группе апиксабана частота ишемического инсульта была недостоверно выше (на 13%), чем в группе варфарина, однако частота внутричерепного кровотечения достоверно снизилась на 62% (рис. 3).

В группы ривароксабана и варфарина включили по 11411 пациентов. Частота назначения ривароксабана в

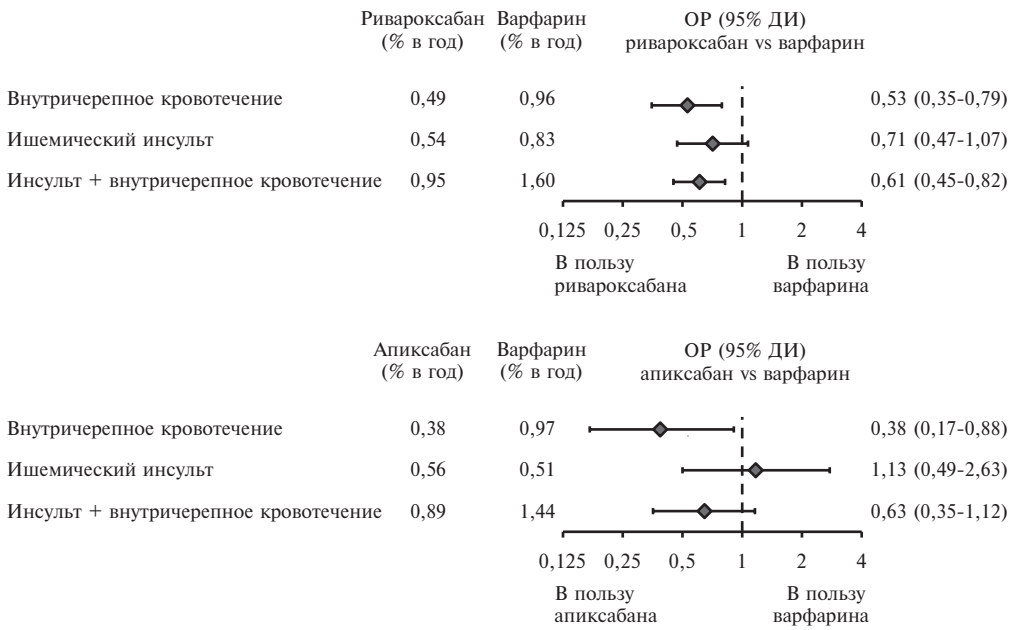


Рис. 3. Отношение рисков развития внутричерепного кровотечения и/или ишемического инсульта при лечении ривароксабаном или апиксабаном по сравнению с варфарином в исследовании REVISIT-US

ТАБЛИЦА 1. Частота различных исходов при лечении ривароксабаном и антагонистами витамина К в исследовании RELIEF, n (%)

	Ривароксабан (n=1039)	АВК (n=1039
Комбинированная конечная точка	20 (1,97)	37 (3,68)
Медиана времени до конечной точки (дни)	172,5	155,0
Компоненты конечной точки		
Ишемический инсульт	7 (0,69)	16 (1,58)
ТИА	6 (0,59)	11 (1,08)
Внутричерепное кровотечение	1 (0,10)	3 (0,29)
Другие внутричерепные кровотечения	0 (0,00)	1 (0,10)
Инфаркт миокарда	6 (0,59)	7 (0,69)

Примечание: АВК - антагонисты витамина К, ТИА - транзиторная ишемическая атака

сниженной дозе 15 мг/сут составила 17,3% и примерно соответствовала таковой в исследовании ROCKET AF (21,0%). Лечение ривароксабаном ассоциировалось со снижением риска как ишемического инсульта (на 29%), так и внутричерепного кровотечения (на 47%). Кроме того, на фоне терапии ривароксабаном наблюдалось статистически значимое снижение риска наступления комбинированной конечной точки (ишемический инсульт и внутричерепное кровотечение) на 39% по сравнению с варфарином. По мнению авторов, достаточно частое назначение апиксабана в сниженной дозе могло способствовать некоторому снижению эффективности и улучшению безопасности препарата по сравнению с таковыми в регистрационном исследовании 3 фазы. Результаты применения ривароксабана в обычной клинической практике были сопоставимыми с таковыми в исследовании ROCKET AF.

В ретроспективном исследовании RELIEF, проводившемся в Германии (1409 врачей), сравнивали эффективность ривароксабана и антагонистов витамина К у пациентов с ФП, находившихся под наблюдением в течение по крайней мере одного года [21]. Как и в исследовании PMSS, авторы анализировали базу данных электронных медицинских документов. Группы сравнения (1:1) подбирали по возрасту, полу, индексу CHA_2DS_2-VASc и сопутствующим заболеваниям. В каждую из них были включены по 1039 пациентов.

Частота комбинированной конечной точки, которая включала в себя ишемический инсульт, транзиторную ишемическую атаку, внутричерепное кровотечение и инфаркт миокарда, в группе ривароксабана была ниже, чем в группе сравнения (1,97 и 3,68 на 100 пациенто-лет, соответственно; отношение рисков 0,54; 95% ДИ 0,31-0,92). Частота отдельных компонентов конечной точки также была ниже при лечении ривароксабаном, хотя разница между группами не достигла статистической значимости (табл. 1). Столь существенные преимущества ривароксабана перед антагонистами витамина К могли быть связаны с тем, что в обычной клинической практике пациентам, принимающим варфарин и другие непрямые антикоагулянты, удается поддерживать МНО в целевом диапазоне реже, чем в рандомизированных контролируемых исследованиях [22]. Определенное значение могли иметь более частая отмена антагонистов витамина К и широкое применение фенпрокумона в Германии.

Заключение

Рост частоты назначения новых пероральных антикоагулянтов для профилактики ишемического инсульта у пациентов с неклапанной ФП требует тщательного анализа опыта их применения не только в рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, но и в обычной клинической практике. Хотя послерегистрационные наблюдательные исследования не предполагают рандомизацию, часто являются ретроспективными и в большей мере подвержены системным ошибкам, тем не менее, полученные данные дополняют результаты рандомизированных клинических исследований и помогают оценить, насколько результаты последних воспроизводятся в более широкой популяции пациентов (включая больных, которых исключают из исследований 3 фазы). Использование специальных алгоритмов идентификации конечных точек и современных методов многофакторного анализа позволяет снизить вероятность системных ошибок, свойственных нерандомизированным исследованиям.

В настоящее время накоплен уже достаточно большой опыт применения ривароксабана в реальной клинической практике, включая не только ретроспективные исследования (PMSS, REVISIT-US, RELIEF), но и международное, проспективное, наблюдательное исследование XANTUS. В этих исследованиях изучались различные аспекты антикоагулянтной терапии, в том числе эффективность, безопасность, приверженность/ постоянство приема, соблюдение режима дозирования, а полученные данные соответствовали результатам рандомизированного контролируемого исследования ROCKET AF, на основании которых было одобрено применение ривароксабана для профилактики ишемического инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной ФП.

1. Camm AJ, Kip G, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser S, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Europ Heart J 2012;33:2719–47.
2. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Попов С.В., Ревишвили А.Ш., Шубик Ю.В. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. М., 2012.
3. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365(10):883-91.
4. Моисеев В.С., Чельцов В.В. Современный взгляд на профилактику инсульта при фибрилляции предсердий: исследования ROCKET AF и J-ROCKET AF. Клин фармакол тер 2012;21(3):32-8.
5. Andrade JG, Krahn AD, Skanes AC, Purdham D, Ciaccia A et al. Values and preferences of physicians and patients with nonvalvular atrial fibrillation receiving oral anticoagulation therapy for stroke prevention. Can J Cardiol 2015, doi: 10.1016/j.cjca.2015.09.023.
6. Pattullo CS, Barras M, Tai B, McKean M, Donovan P. New Oral Anticoagulants (NOACs) - appropriateness of prescribing in real-world setting. Intern Med J 2016 Apr 18. doi: 10.1111/imj.13118. [Epub ahead of print].
7. Nguyen E, White CM, Patel MR, Fields LE, Peacock WF, Crivera C, Coleman CI. Doses of apixaban and rivaroxaban prescribed in real-world United States cardiology practices compared to registration trials. Curr Med Res Opin 2016; 32(7):1277-9.
8. http://www.ismp.org/Newsletters/acutecare/showarticle.aspx?id=12.
9. Sørensen S, Gislason G, Torp-Pedersen C, Olesen J, Fosbøl EL, Hvidtfeldt MW, et al. Dabigatran use in Danish atrial fibrillation patients in 2011: a nationwide study. BMJ Open 2013;3:e002758.
10. Ho PM, Peterson PN, Masoudi FA Evaluating the evidence: is there a rigid hierarchy? Circulation 2008;118(16):1675-84.

11. Garrison L, et al. Using real-world data for coverage and payment decisions: The ISPOR Real-World Data Task Force Report. Value in Health 2007;10(5):332.
12. Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. Lancet 2002;359(9303):341-5.
13. Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Захарова Н.А., Лукьянов М.М. Новые оральные антикоагулянтны: можно ли результаты международных контролируемых исследований с этими препаратами переносить на российских больных? Кардиоваскулярная терапия профилактика 2015;14(5):48-52.
14. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al, on behalf of the XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J 2015 Sep 1. pii: ehv466. [Epub ahead of print].
15. Моисеев С.В. Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий в клинической практике. Клин фармакол тер 2015;24(4).
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139–51.
17. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981–92.
18. Tamayo S, Peacock F, Patel M, Sicignano N, Hopf KP, Fields LE, et al. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. Clin Cardiol 2015;38(2):63–8.
19. Cunningham A, SteinCM, Chung CP, et al. An automated database case definition for serious bleeding related to oral anticoagulant use. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2011;20:560–6.
20. Coleman CI, Antz M, Simard E, et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. Oral Presentation at ECAS 2016. 17 April 2016.
21. Coleman CI, Antz M, Ehlken B, Evers T. REal-LIfe Evidence of stroke prevention in patients with atrial Fibrillation – The RELIEF study. Int J Cardiol 2016;203:882-4.
22. Mearns ES, White CM, Kohn CG, Hawthorne J, Song JS, Meng J, et al. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. Thromb J 2014;12:14.

Clinical trials of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation in context of evidence-based medicine

S.V. Moiseev

Efficacy of rivaroxaban in the prevention of ischemic stroke and systemic emboli in patients with atrial fibrillation was established the 3 phase randomized clinical trial (ROCKET AF). Real-life evidence for stroke prevention by rivaroxaban includes both retrospective studies (PMSS, REVISIT-US, RELIEF) and international prospective observational study (XANTUS). In these studies, the efficacy and safety of rivaroxaban were comparable to those in the randomized clinical trial.

Key words. *Atrial fibrillation, novel oral anticoagulants, observational studies.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (4), 4-10.

Острая декомпенсация сердечной недостаточности

С.Н. Терещенко, С.Н. Насонова, И.В. Жиров

ФГБУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс"
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Статья посвящена эпидемиологии, вариантам течения и патофизиологии острой сердечной недостаточности. Затронута нерешенная проблема разграничения терминов "острая сердечная недостаточность" и "декомпенсация хронической сердечной недостаточности".

Ключевые слова. *Острая сердечная недостаточность, эпидемиология, течение, терминология, патофизиология, декомпенсация хронической сердечной недостаточности.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (4), 11-16.

Под острой сердечной недостаточностью (ОСН) понимают клинический синдром, характеризующийся быстрым возникновением и/или нарастанием симптомов сердечной недостаточности, связанных с нарушением функции сердца, и требующий экстренного вмешательства. Нарушение функции сердца может быть следствием снижения систолической функции миокарда левого и/или правого желудочка, диастолической дисфункции, нарушений ритма и проводимости сердца, изменений пред- и посленагрузки [1].

Сердечная недостаточность во всем мире является главной причиной госпитализации пациентов старше 65 лет [2], а проблема лечения сердечной недостаточности остается наиболее актуальной для здравоохранения всех стран мира. Более 24% пациентов умирают в первый год после установления диагноза, а в последующие 5 лет смертность достигает 50% [3]. Высокая смертность отмечается после выписки из стационара – от 10% до 20% через 3 месяца и от 20% до 30% через 6 месяцев [4,5]. Несмотря на значительные успехи в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН) в последние десятилетия отмечается неуклонный рост числа таких пациентов. Так, с 1979 по 2004 г. количество госпитализаций по причине декомпенсации ХСН в США увеличилось более чем в 3 раза [6], а количество больных, впервые госпитализированных в стационары по поводу ХСН, с 1968 по 1989 г. возросло с 2,0 до 2,5-2,7 на 1000 [7]. Следует отметить, что госпитализация у пациентов с ХСН является неблагоприятным прогностическим фактором и ассоциируется с увеличением частоты повторных госпитализаций и смертности [8].

Вопрос терминологии ОСН достаточно сложен, поскольку определения терминов, используемых для описания данного синдрома, в ряде рекомендаций отличаются. В 2013 г. Американской коллегией кардиологов и Американской ассоциацией сердца предложены термины "острая сердечная недостаточность", "синдромы острой сердечной недостаточности" и "острая декомпенсация сердечной недостаточности" [9]. Термин ОСН предлагали заменить на "сердечную недостаточность, требующую госпитализации" [10]. Однако применение данного термина вызывает сомнения не только по причине отсутствия четких показаний для госпитализации пациента, но и зависимости ее частоты от клинической практики и возможностей медицинских учреждений различных регионов. В рекомендациях Европейского кардиологического общества используются термины "впервые возникшая (*de novo*) ОСН" и "острая декомпенсация ХСН" [11]. В рекомендациях Японского кардиологического общества 2011 г. выделены острая декомпенсированная сердечная недостаточность *de novo* и декомпенсация ХСН [12]. В Российских национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН 2013 г. под ОСН подразумевается возникновение острой (кардиогенной) одышки, связанной с быстрым развитием легочного застоя вплоть до отека легких или кардиогенного шока, которые, как правило, являются следствием острого повреждения миокарда. Чаще встречается ХСН, для которой характерны периодически возникающие эпизоды обострения (декомпенсации), проявляющиеся внезапным или чаще постепенным усилением симптомов и признаков ХСН, – так называемая "застойная сердечная недостаточность" [13]. Доля пациентов с острой декомпенсацией ХСН среди пациентов с синдромом ОСН достигает 80-90% [14]. Пациенты со стабильной ХСН и острой декомпенсацией ХСН, требующей госпитализации, отличаются как по показателям гемодинамики и нейрогормональному профилю, так и степени выраженности оксидативного стресса, воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции. ОСН и острая декомпенсированная сердечная недостаточность также имеют ряд отличий, в первую очередь по степени выраженности отечного синдрома, поражения почек, частоте интеркуррентных инфекций [15]. У пациентов с ОСН чаще наблюдается картина кардиогенного шока или отека легких. Острая декомпенсированная сердечная недостаточность может развиться *de novo* или отражает острую декомпенсацию ХСН. Появлению выраженного отечного синдрома, как правило, предшествует ухудшение течения ХСН и увеличение массы тела [16]. ХСН может оставаться компенсированной неопределенное

Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

время, а затем впервые возникает ее декомпенсация под действием различных провоцирующих факторов. В таких случаях бывает трудно определить, следует ли рассматривать такой эпизод как ОСН *de novo* или острую декомпенсацию ХСН. Иногда причиной обращения за медицинской помощью является не нарастание одышки или других проявлений сердечной недостаточности, а иные жалобы, но при обследовании определяются признаки венозного застоя по малому и/или большому кругам кровообращения. Таким образом, граница между ХСН, обострением ХСН и острой декомпенсацией ХСН неопределенная, а термин "острая декомпенсированная сердечная недостаточность" не всегда отражает сроки развития данного состояния, а лишь подчеркивает необходимость оказания неотложной медицинской помощи. У части больных добиться полной компенсации ХСН не удается вследствие гемодинамических особенностей синдрома сердечной недостаточности. У данной категории пациентов представляется оправданным термин "ухудшение сердечной недостаточности", особенно при повторном нарастании венозного застоя крови.

Эпидемиология острой декомпенсации сердечной недостаточности остается практически не изучена. Все проведенные эпидемиологические исследования были посвящены ОСН в целом. Тем не менее, на основании полученных данных можно сделать вывод, что большинство пациентов с острой декомпенсации ХСН – это женщины пожилого возраста. Примерно у половины госпитализированных больных с ОСН фракция выброса левого желудочка не снижена, однако прогноз в таких случаях сопоставим с таковым у пациентов со сниженной фракцией выброса. Кроме того, у большинства пациентов АД нормальное или повышено [2,4,17-21]. Наиболее крупным исследованием, посвященным изучению проблемы ОСН, является регистр Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) [17]. В него было включено более 100 тыс. пациентов с признаками ОСН. Средний возраст больных составил 75 лет, причем у половины из них он превышал 75 лет. Доля женщин и мужчин оказалась сопоставимой. У 47% пациентов было выявлено снижение фракции выброса левого желудочка менее 40%. Соответственно, у 53% больных была диагностирована ОСН с сохранной систолической функцией левого желудочка. ОСН развилась впервые у 24% пациентов, в то время как у остальных ранее имелись проявления ХСН. У половины больных систолическое АД превышало 140 мм рт. ст. [8,14]. Следует отметить, что большинство характеристик пациентов с ОСН варьируются в широких пределах в зависимости от географического региона, возможностей медицинского помощи и ряда других факторов. Так, в рамках того же исследования был проведен анализ пациентов с сохранной фракцией выброса левого желудочка, включенных в регистр в США (ADHERE-US) и в Латинской Америке, Азии и Австралии (ADHERE-International) [18]. Пациенты из США были старше (77,2 против 71,0 лет) и чаще страдали сопутствующими заболеваниями, такими как анемия, заболевания почек и бронхо-легочной системы, сахарный диабет, инсульт в анамнезе. Кроме того, в регистре ADHERE-US доля женщин превышала долю мужчин (61,8% и 54,7%, соответственно), а у большинства пациенток имелась артериальная гипертония. Однако клинические проявления ОСН были более выраженными у пациентов, включенных в регистр ADHERE-International, хотя уровень proBNP был сопоставимым в двух когортах [18]. Результаты анализа указывают на важность проведения национальных эпидемиологических исследований с целью изучения особенностей данной категории пациентов, что может помочь в разработке не только схем лечения, но и методов профилактики.

В Европе, включая Россию, также проводились эпидемиологические исследования, посвященные изучению ОСН. Самыми крупными среди них были Euro Heart Failure Survey I (EHFS) и EHFS II (более 11 000 пациентов). В целом европейцы с ОСН были моложе (средний возраст 70 лет) больных, включенных в регистр ADHERE, а доля пациентов в возрасте старше 75 лет составила всего 34%. В то же время в европейском исследовании был выше процент больных (37%) с впервые развившейся ОСН и отличалась ее этиологическая структура (преобладание ИБС и несколько меньшая частота артериальной гипертонии [1,20].

Одним из последних европейских регистров было исследование IN-HF Outcome Registry, которое проводилось в Италии с целью изучения течения, прогноза и частоты повторных госпитализаций у 1669 госпитализированных пациентов с ОСН *de novo* и декомпенсацией ХСН. Доля пациентов с сохранной фракцией выброса левого желудочка составила всего 22,6% и была значительно ниже, чем в других исследованиях. Следует отметить, что в IN-HF Outcome Registry нормальной считали фракцию выброса >50% (в среднем она равнялась 58,3±6,9%), а в других исследованиях >40-45%. У половины пациентов с сохранной фракцией выброса левого желудочка наблюдали развитие ОСН *de novo*. Пациенты с сохранной фракцией выброса были старше больных со сниженной систолической функцией левого желудочка, причем эта разница определялась в группах больных как с ОСН *de novo*, так и с декомпенсированной ХСН. Среди пациентов преобладали женщины, что согласуется со многими другими исследованиями. Ишемия миокарда была основной причиной развития ОСН у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка, а повышение систолического АД и фибрилляция предсердий чаще наблюдались у больных с сохранной фракцией выброса. Систолическое АД было выше у пациентов с ОСН *de novo*. При этом развитие ее чаще провоцировалось гипертоническим кризом, в то время как у пациентов с декомпенсацией ХСН и сниженной фракцией выброса чаще диагностировали острый инфаркт миокарда. В то же время частота пароксизма фибрилляции предсердий, который мог быть причиной ОСН, была сопоставимой у пациентов с

сохранной (16,6%) и сниженной фракцией выброса (12,5%; p=0,07). Внутригоспитальная летальность пациентов с сохранной фракцией выброса левого желудочка была ниже, чем больных со сниженной систолической функцией, однако эта разница полностью нивелировались через год наблюдения. Частота повторных госпитализаций как через 90 дней, так и через год была одинаковой в двух группах [21].

В 2015 году были опубликованы результаты исследования VERITAS, в которое были включены 1347 больных с ОСН. VERITAS не было специально спланированным эпидемиологическим исследование, а предполагало анализ пациентов, которые в дальнейшем приняли участие в изучении тезосентана. Тем не менее, результаты этого исследования заслуживают внимания. Все пациенты были разделены на две группы по возрасту: до 72 лет и старше 72 лет. Пациенты двух групп в основном отличались по частоте сопутствующих заболеваний. Смертность в течение 90 дней, частота ухудшения течения СН и повторных госпитализаций в течение 30 дней, как и следовало ожидать, были выше у пациентов старшей возрастной группы. Кроме того, у пациентов двух групп отличались неблагоприятные прогностические факторы, позволявшие предсказать более высокую смертность в течение 90 дней. У пациентов в возрасте до 72 лет ими были повышенный уровень мочевины в сыворотке и анемия, а у больных старшего возраста – повышение частоты дыхания и снижение сывороточного уровня альбумина [22].

В Российской Федерации об эпидемиологии ОСН можно судить на основании результатов исследования ЭПОХА-О-ХСН, в которое в 22 регионах было включено 6884 больных. ХСН была основной причиной госпитализации у 16,8% больных, госпитализированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. ХСН диагностировали с помощью Фрамингемских критериев, которые предполагают наличие признаков декомпенсации сердечной недостаточности. ХСН фигурировала в диагнозе у 92% больных, госпитализированных в кардиологические отделения [19]. Изучению проблемы ОСН в Российской Федерации было специально посвящено исследование ОРАКУЛ-РФ, результаты которого пока не опубликованы. Однако известны результаты Павловского регистра, который был частью этого крупного исследования. В регистр был включен 1001 пациент с декомпенсацией сердечной недостаточностью. Среди больных преобладали пожилые женщины (58%). Средний возраст женщин составил 73,6±8,7 лет, мужчин – 65,2±9,8 лет. У половины пациентов была сохранной фракция выброса левого желудочка. Снижение ее <35% выявили у 28% больных, до 36-45% – у 36%. Фибрилляция предсердий и артериальная гипотония (систолическое АД<115 мм рт. ст.) встречались менее чем у 20% пациентов. Частота артериальной гипертонии была выше (73%), чем в европейской популяции. Практически все больные страдали сопутствующими заболеваниями, такими как анемия, хроническая болезнь почек, сахарный диабет и пневмония [23].

В настоящее время проводится международный регистр REPORT-HF, в который в странах Европы, Ближнего Востока, Африки, Северной и Южной Америки, Азии и стран Тихоокеанского региона планируется включить около 20000 пациентов с сердечной недостаточностью. В отличие от предыдущих регистров длительность наблюдения составит 3 года. Основными целями данного регистра являются изучение особенностей пациентов с впервые возникшей ОСН и декомпенсацией ХСН, причин развития симптомов ОСН, основных схем лечения пациентов и затрат после выписки из стационара, а также оценка качества жизни пациентов. Данное исследование призвано дать точное определение ухудшению сердечной недостаточности путем изучения факторов, вызывающих его как в условиях стационара, так и в амбулаторной практике. Исследование планируется завершить к 2020 г.

Помимо острой декомпенсированной ХСН выделяют и другие клинические варианты ОСН, в том числе ОСН с отеком легких, кардиогенный шок, ОСН с высоким сердечным выбросом, гипертензивную ОСН и правожелудочковую сердечная недостаточность [1,11,12], которые определяют тактику ведения пациентов (табл. 1). Фракция выброса левого желудочка у пациентов с ОСН может быть сниженной или остается сохранной. Прогноз пациентов с ОСН и сохранной фракцией выброса достаточно серьезный: 5-летняя выживаемость составляет 70%, а риск повторных госпитализаций такой же, как у больных со сниженной систолической функцией левого желудочка. Фракция выброса не снижена примерно у половины больных с проявлениями ОСН [14]. Доля таких пациентов отличалась в разных исследованиях, что зачастую было связано с критериями оценки показателя. Как указано выше, в некоторых исследованиях сохранной считали фракцию выброса более 50%, в других – более 40-45% [4,17-21].

Причинами развития ОСН могут быть заболевания как сердца, так и других органов, в том числе эндокринной системы (гипо- и гипертиреоз, сахарный диабет), анемия, хроническая обструктивная болезнь легких, а также применение некоторых лекарственных препаратов, алкоголя. К кардиологическим причинам ОСН относятся ИБС, артериальная гипертония, фибрилляция предсердий и другие нарушения ритма и проводимости сердца, тромбоэмболия легочной артерий, остро развившееся поражение клапанного аппарата сердца, перикардит, миокардит, расслоение стенки аорты. Провоцировать развитие ОСН могут острый коронарный синдром, инфекции, аритмии, нарушение функции клапанов, низкая приверженность к назначенной терапии, несоблюдение водно-солевого режима или чрезмерные физические нагрузки (рис. 1) [9,11]. Повышенное неконтролируемое АД может быть причиной развития ОСН, в то время как низкое АД является предиктором не только неблагоприятного прогноза, но и повторных госпитализаций. Так, в исследовании OPTIMIZE-HF у пациентов с систолическим АД <119 мм рт. ст. фракция выброса левого желудочка была

ТАБЛИЦА 1. Различные варианты ОСН

Клинический вариант	Симптомы	Гемодинамики показатели	Другие диагностические признаки
I. Острая декомпенсированная ХСН	Периферические отеки, одышка	САД и СИ: норма или повышены, ДЗЛА: незначительное повышение	Рентгенография: норма или умеренный интерстициальный отек легких, возможен плевральный выпот
II. ОСН с артериальной гипертонией (гипертонический криз)	Одышка, возможны олиго- и анурия	САД: высокое (>180/100 мм рт. ст.) СИ: норма/повышен	Рентгенография: норма или умеренный интерстициальный отек легких
III. ОСН с отеком легких	Выраженная одышка, тахипноэ, тахикардия	САД: нижняя граница нормы	Рентгенография: альвеолярный отек легких, SaO_2<90%
IVA. Низкий сердечный выброс или кардиогенный шок	Признаки гипоперфузии, олигоурия	САД: нижняя граница нормы, СИ<2,2 л/мин/м^2, ДЗЛА: 16 мм рт. ст.	-
IVB. Тяжелый кардиогенный шок	Выраженная гипоперфузия, олиго- или анурия	САД: ≤90 мм рт. ст. СИ: очень низкий (<1,8 л/мин/м^2), ДЗЛА 18 мм рт. ст.	Выраженная систолическая дисфункция левого желудочка
V. ОСН с высоким СВ	Теплые конечности, часто тахикардия	САД: вариабельное, СИ: повышен, ДЗЛА: норма/повышено	-
VI. Правожелудочковая ОСН	Отеки, набухание яремных вен, отсутствие хрипов в легких	САД, СИ и ДЗЛА низкие	Рентгенография: признаков застоя в легких нет, признаки легочной гипертонии, при ТЭЛА повышение мозгового натрийуретического пептида

Примечание: СВ - сердечный выброс, САД - систолическое АД, СИ - сердечный индекс, ДЗЛА - давление заклинивания легочной артерии, ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

самой низкой (в среднем 33%), а госпитальная смертность, а также смертность через 60 и 90 дней превышали таковые у пациентов с более высоким АД. Более высокое АД ассоциировалось с более высокими значениями фракции выброса левого желудочка, которая у пациентов с систолическим АД >161 мм рт. ст. составила в среднем 44,4% [4]. Следует отметить, что артериальная гипотония не так часто встречается у пациентов с ОСН. Систолическое АД <90 мм рт. ст. и >140 мм рт. ст. наблюдается примерно у 5% и 50% больных, соответственно [2,8].

ОСН характеризуется тяжелыми гемодинамическими и нейрогормональными нарушениями, которые являются следствием поражения миокарда, развивающегося в результате ишемии миокарда, артериальной гипертонии, фибрилляции предсердий или других несердечных причин или обусловленного побочным действием лекарственных средств. Основная причина ОСН у большинства пациентов – увеличение диастолического давления в левом желудочке, которое приводит к венозному застою крови по малому и/или большому кругам кровообращения [24]. Сердечный индекс может быть как сниженным, так и нормальным. Но существуют и исключения, например, развитие венозной легочной гипертензии (повышение давления заклинивания капилляров) при стенозе левого атрио-вентрикулярного отверстия, когда причиной венозного застоя крови в легких является повышение давления в левом предсердии. При ХСН повышение давления в левом предсердии может не сопровождаться отеком легких (гемодинамический венозный застой) вследствие ряда компенсаторных механизмов (утолщение альвеолярно-капиллярной мембраны, усиление лимфатического дренажа и др.). Однако при быстром повышении давления в левом предсердии данные компенсаторные механизмы не успевают включиться, что приводит к развитию ОСН, особенно у пациентов с сохранной фракцией выброса левого желудочка. В основе патогенеза ОСН у таких пациентов лежит перераспределение жидкости из периферических сосудов в легочные [25]. Перегрузка объемом, вазоконстрикция, физическая нагрузка резко повышают венозный возврат. Если правый желудочек функционирует нормально, то ударный объем его увеличивается. В условиях диастолической дисфункции левый желудочек не может вместить увеличенный объем крови, а давление в левом предсердии повышается [26].

Резкое увеличение посленагрузки левого желудочка (повышение АД) у пациентов с диастолической дисфункцией или повышение преднагрузки (перегрузка

Рис. 1. Провоцирующие факторы и причины ОСН

жидкостью при нарушении водно-солевого обмена, прием нестероидных противовоспалительных препаратов или блокаторов кальциевых каналов первого поколения) приводят к быстрому развитию тяжелого застоя крови по малому кругу кровообращения. Кроме того, высокое диастолическое давление в левом желудочке вызывает и другие патологические изменения, в том числе дилатацию левого желудочка, ухудшение коронарного кровотока, повышение уровня нейрогормонов, которые замыкает "патологический круг" за счет вазоконстрикции и задержки жидкости. Поражение миокарда играет важную роль в патогенезе ОСН и наблюдается у пациентов не только с острым коронарным синдромом, но и другими состояниями, являющими причинами ОСН [27]. Поражение почек при сахарном диабете или артериальной гипертонии усугубляет течение ОСН [25]. Сахарный диабет наблюдается у 40% пациентов с ОСН, заболевания почек – у 30% [17]. В свою очередь, ОСН может привести к развитию почечной недостаточности за счет гипоперфузии или "застойных почек", а применение мочегонных средств может ухудшить почечную недостаточность [28].

Основной причиной ОСН у пациентов с сохранной фракцией выброса является артериальная гипертония, сочетающаяся с диастолической дисфункцией миокарда левого желудочка [21]. ОСН развивается вследствие значительного повышения посленагрузки, наблюдающегося при гипертоническом кризе. При увеличении посленагрузки скорость расслабления миокарда снижается, особенно при состояниях, сопровождающихся исходным замедлением расслабления, например, у больных с гипертрофией миокарда левого желудочка [29]. Распространенность артериальной гипертонии в России одна из самых высоких в Европе и в настоящее время составляет более 35% среди мужчин и более 40% среди женщин [30,31], что объясняет высокую долю госпитализаций (80,2%!), связанных с острой декомпенсацией СН на фоне артериальной гипертонии [30].

Расслабление миокарда, как один из факторов дистолической дисфункции, является энергетически зависимым процессом, связанным с активным поступлением ионов кальция в саркоплазматический ретикулум кардиомиоцитов. Скорость расслабления зависит от скорости снижения концентрации кальция в цитозоле: чем быстрее она снижается, тем активнее протекает расслабление. Основной причиной расслабления является снижение активности кальций-АТФ-азы, ответственной за удаление кальция из цитозоля. Функция ее может нарушиться при уменьшении энергетического обеспечения клеток [29]. Соответственно, причиной ОСН у пациентов с сохранной фракцией выброса может быть ишемия миокарда с преходящей систолической дисфункцией левого желудочка. Эту гипотезу косвенно подтверждает тот факт, что реваскуляризация после эпизода ОСН у пациентов с ИБС и сохранной фракцией выброса приводила к улучшению прогноза по сравнению с таковым у больных, которым не проводилось вмешательство на коронарных артериях [32]. Однако в другом исследовании коронарная реваскуляризация без коррекции АД не сопровождалась снижением частоты повторных госпитализаций по поводу ОСН [33]. Следует отметить, что в одном исследовании фракцию выброса левого желудочка измеряли во время ОСН и после разрешения симптомов декомпенсации. Исследователи не выявили преходящей систолической дисфункции миокарда, а также зон асинергии левого желудочка и гемодинамически значимой митральной регургитации [34]. Ишемия миокарда, вероятно, может быть следствием не только гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий, но и повышения диастолического давления в левом желудочке, которое приводит к компрессии более мелких сосудов коронарного русла. Роль нарушений микроциркуляции повышается при гипертрофии левого желудочка, которая приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде. Еще одна причина ОСН у пациентов с сохранной фракцией выброса левого желудочка – фибрилляция предсердий [29]. В исследовании IN-HF Outcome Registry частота ее у больных с нормальной систолической функцией левого желудочка была значительно выше (52,7%), чем у пациентов со сниженной фракцией выброса (32,7%), причем это нарушение ритма чаще встречалось у пациентов как с впервые развившейся ОСН, так и с декомпенсацией ХСН [21]. Однако при анализе пароксизмов фибрилляции предсердий как причины ОСН различий между группами пациентов с сохранной фракцией выброса и сниженной сократительной способностью миокарда выявлено не было: нарушение ритма примерно в 15% случаев сопровождались декомпенсацией СН.

Таким образом, с проблемой ОСН впервые сталкивается только 10-20% пациентов, в то время как у остальных 80-90% больных отмечались эпизоды ОСН в анамнезе, т.е. по сути дела имеется декомпенсация ХСН. Примерно у половины больных с ОСН сократительная способность миокарда не снижена, а у большинства пациентов АД нормальное или повышено. Отсутствие ясности в терминологии ОСН, четких представлений о патофизиологии различных типов ОСН, особенностях ее течения у пациентов различного возраста, а также единых критериев диагностики и показаний к госпитализации определяют необходимость продолжения исследований, без которых невозможна разработка новых методов/схем лечения.

1. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: Patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J 2003;24:442-63.
2. Gheorghiade M, Abraham W.T, Albert NM et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. JAMA 2006; 296: 2217-2226.
3. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. JAMA 2004;292:344–50.
4. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. J Am Coll Cardiol 2007;50:768–77.
5. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Association between performance measures and clinical outcomes for patients hospitalized with heart failure. JAMA 2007;297:61–70.
6. Fang J, Mensah GA, Croft JB, Keenan NL. Heart failure-related hospitalization in the US, 1979 to 2004. J Am Coll Cardiol 2008;52:428–34.
7. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. J Am Coll Cardiol 1993;22(4 Suppl A):6A-13A.
8. Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC, et al. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. J Am Coll Cardiol 2013;29:391–403.

9. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Heart Failure Guideline. JACC 2013;62(16):e147-239.
10. Butler J, Braunwald E, Gheorghiade M. Recognizing worsening chronic heart failure as an entity and an end point in clinical trials. JAMA 2014;312(8):789-90.
11. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Europ Heart J 2012;33:1787–1847.
12. Guidelines for Treatment of Acute Heart Failure (JCS 2011). Circ J 2013;77:2157-201.
13. Национальные рекомендации Общества специалистов по сердечной недостаточности, Российского кардиологического общества и Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Москва, 2013 г
14. Gheorghiade M, Pang PS. Acute heart failure syndromes. JACC 2009; 53(7):557-73.
15. Guidelines of diagnosis and treatment of acute heart failure of European Society of Cardiology (2008). Europ Heart J 2008;29:2388-442.
16. Chaudhry SI, Wang I, Concato J, Gill TM, Krumholz HM. Patterns of weight change preceding hospitalization for heart failure. Circulation 2007;116:1549–54.
17. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. J Am Coll Cardiol 2006;47:76–84.
18. West R, Liang L, Fonarow GC. Characterization of heart failure patients with preserved ejection fraction: a comparison between ADHERE-US registry and ADHERE-International registry. Eur Heart J 2011;13:945-952.
19. Беленков Ю.Н, Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Даниелян М.О. Первые результаты национального эпидемиологическго исследования – Эпидемиологическое Обследование больныХ ХСН в реальной прАктике (по Обращаемости) ЭПОХА-О-ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность 2003;4(3):116-20.
20. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. Eur Heart J 2006;27:2725–36.
21. Senni M, Gavazzi A, Oliva F, at al. In-hospital and 1-year outcomes of acute heart failure patients according to presentation (de novo vs. worsening) and ejection fraction. Results from IN-HF Outcome Registry. Intern J Cardiol 2014;173:163-9.
22. Metra M, Cotter G, El-Khorazaty J, Davidson BA, Milo O, Carubelli V. Acute heart failure in the elderly: differences in clinical characteristics, outcomes, and prognostic factors in the VERITAS Study. J Card Failure 2015; 21(3):179-188.
23. Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов. Журнал Сердечная Недостаточность 2014;15(1):23-32.
24. Gheorghiade M, Luca L, Fonarow GC, et al. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. Am J Cardiol 2005;96:11G–17G.
25. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scintific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiolodgy and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. Eur J Heart Fail 2010;12:423-33.
26. Kumar R, Gandhi S, Little W. Acute heart failure with preserved systolic function. Crit Care Med 2008;36(1):s52-6.
27. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. N Engl J Med 2008;358:2117–26.
28. Klein L, Massie BM, Leimberger JD, et al. Admission or changes in renal function during hospitalization for worsening heart failure predict postdischarge survival: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinione for Exacerbation of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF). Circulation Heart Fail 2008;1:25–33.
29. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Давление наполнения левого желудочка: механизмы развития и ультразвуковая оценка. Журнал Сердечная Недостаточность 2012;13(5):287-309.
30. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность 2004; 5(1):4-7.
31. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями. Кардиологический вестник 2014;1(9):4-57.
32. Hwang SJ, Melenovsky V, Borlaug BA. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2014;1;63(25 Pt A):2817-27.
33. Kramer K, Kirkman P, Kitzeman D, et al. Flash pulmonary edema: Association with hypertension and reoccurrence despite coronary revascularization. Am Heart J 2000;140:451-5.
34. Gandhi SK, Powers JS, Nomeir AM et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. N Engl J Med 2001;344:17-22.

Acute decompensation of heart failure

S.N. Tereshenko, S.N. Nasonova, I.V.Zhirov

A review article summarizes data on epidemiology, clinical types and pathophysiology of acute heart failure, including the differences between acute heart failure and decompensation of chronic heart failure.

Key words. *Acute heart failure, epidemiology, course, pathophysiology, decompensation of chronic heart failure.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (4), 12-17.

Информационное письмо

12-й ежегодный конгресс Европейского аритмологического общества (European Cardiac Arrhythmia Society), 2016

Новые данные реальной клинической практики подтвердили высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности Ксарелто® компании Bayer у пациентов с фибрилляцией предсердий

- Данные, полученные в исследовании REVISIT US, в которое было включено около 23 000 пациентов с фибрилляцией предсердий, подтверждают снижение риска ишемического инсульта и внутричерепных кровотечений на фоне терапии ривароксабаном по сравнению с варфарином.
- Результаты исследования в целом соответствуют данным регистрационного исследования III фазы ROCKET AF и других исследований, проводившихся в условиях реальной клинической практики.

Компания Bayer AG и ее партнер Janssen Pharmaceuticals, Inc. объявили о результатах нового исследования в реальной клинической практике REVISIT US, показавшего снижение частоты ишемического инсульта и внутричерепных кровотечений на фоне терапии Ксарелто® (ривароксабан) по сравнению с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанного генеза [1]. Эти результаты дополняют и вновь подтверждают данные клинического исследования III фазы ROCKET AF и международного проспективного исследования XANTUS. Результаты исследования REVISIT US, включившего почти 23 000 пациентов в США и проводившегося в условиях реальной клинической практики, были представлены на 12-м ежегодном конгрессе Европейского аритмологического общества (European Cardiac Arrhythmia Society).

Исследование REVISIT US представляет собой ретроспективный анализ страховых заявок, выполненный с использованием базы данных US MarketScan у пациентов с ФП неклапанного генеза, получающих ривароксабан или варфарин в повседневной практике. Терапия ривароксабаном (n=11 411) ассоциировалась со снижением относительного риска ишемического инсульта на 29% (p>0,05) и внутричерепных кровотечений на 47%

(p<0,05) по сравнению с варфарином (n=11 411). Частота комбинированной конечной точки (ишемический инсульт и внутричерепное кровотечение) на фоне приема ривароксабана снизилась на 39% по сравнению с варфарином (p<0,05). Полученные результаты в целом соответствуют данным клинического исследования III фазы ROCKET AF и международного проспективного исследования XANTUS.

"*Учитывая возможность развития необратимых повреждений, ишемический инсульт и внутричерепные кровотечения являются двумя очень серьезными состояниями, вызывающими опасения как у клиницистов, так и у пациентов*", – сказал профессор Крейг Колеман (университет Коннектикута, США), представивший результаты исследования REVISIT US. "*Основной целью всегда является достижение благоприятного профиля безопасности, однако предотвращение кровотечений не должно сопровождаться повышением риска инсульта. Таким образом, крайне важно убедиться в том, что результаты исследований в повседневной клинической практике подтверждают возможность достичь снижения частоты как инсульта, так и внутричерепных кровотечений у пациентов с ФП неклапанного генеза на фоне терапии ривароксабаном.*"

"*Хотя исследование III фазы ROCKET AF остается золотым стандартом для оценки эффективности и безопасности препарата, данные реальной клинической практики играют не менее важную роль в дополнении массива знаний о лечении различных типов пациентов*", – сказал доктор Майкл Девой, руководитель отдела фармакобезопасности и главный медицинский советник Bayer AG. "*Мы рады, что исследования в реальной клинической практике по всему спектру зарегистрированных показаний подтверждают высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности Ксарелто®*".

Исследование REVISIT US является важнейшим вкладом в исследовательскую программу ривароксабана, которая к моменту ее завершения будет включать более 275 000 человек как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в исследованиях в реальной клинической практике.

Об исследовании REVISIT US

Исследование REVISIT US было посвящено оценке эффективности и безопасности применения ривароксабана по сравнению с варфарином у взрослых пациентов с ФП неклапанного генеза, ранее не принимавших антикоагулянты, в условиях реальной клинической практики. Пациенты, включенные в исследование REVISIT US должны были иметь оценку по шкале CHA_2DS_2-VASc 2 или более балла, длительность непрерывного наблюдения не менее 180 дней и как минимум два диагностических кода ФП неклапанного генеза по МКБ-9. Критериями исключения были инсульт, системные эмболии или внутричерепное кровотечение в анамнезе. Используя когорты попарно подобранных по показателю предрасположенности пациентов, был выполнен регрессионный анализ для конечных точек ишемический инсульт и внутричерепное кровотечение.

На фоне терапии ривароксабаном и варфарином частота ишемического инсульта составила 0,54% и 0,83% в год, соответственно (ОР=0,71; 95% ДИ 0,47-1,07), частота внутричерепных кровотечений – 0,49% и 0,96% в год (ОР=0,53; 95% ДИ 0,35-0,79) [1] По данным исследования ROCKET AF прием ривароксабана ассоциировался со сходной частотой ишемического инсульта по сравнению с варфарином (1,6% и 1,6% в год, соответственно) и статистически значимо более низкой частотой внутричерепных кровотечений (0,5% и 0,7% в год; ОР=0,67; 95% ДИ 0,47-0,93).

О препарате Ксарелто® (ривароксабан)

Ривароксабан – новый пероральный антикоагулянт, зарегистрированный в России и Европейском Союзе под торговым названием Ксарелто®. Препарат одобрен в мире по следующим 7 показаниям:

- Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов, которым выполняется плановое эндопротезирование тазобедренного сустава.
- Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов, которым выполняется плановое эндопротезирование коленного сустава.
- Лечение тромбоза глубоких вен у взрослых пациентов.
- Лечение тромбоэмболии легочной артерии у взрослых пациентов.
- Профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии у взрослых пациентов.
- Профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения;
- Профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у взрослых пациентов после острого коронарного синдрома, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами – клопидогрелем или тиклопидином.

В России Ксарелто® также одобрен по 7 показаниям. Препарат имеет наибольшее количество показаний, зарегистрированных в России и Европейском Союзе, среди всех новых пероральных антикоагулянтов. Хотя особенности регистрации могут отличаться в разных странах, Ксарелто одобрен для применения по тем или иным заявленным показаниям более чем в 125 странах. Ривароксабан был создан компанией Bayer, дальнейшее его изучение проводится совместно с компанией Janssen Research & Development, LLC. Правом на продажу препарата Ксарелто® во всех странах, кроме США, обладает компания Bayer, право на продажу на территории США принадлежит компании Janssen Pharmaceuticals, Inc. (компания Johnson & Johnson).

Примечание: Пресс-релиз содержит информацию о рецептурных лекарственных средствах. Использование данной информации для подготовки публикаций должно производиться в соответствии с законодательством Российской Федерации о рекламе, (включая, но не ограничиваясь, ст. 24 Федерального закона от 13.03.2006.г. №38-ФЗ "О рекламе"), согласно которому, в частности, реклама лекарственных средств, отпускаемых по рецепту врача, допускается исключительно в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий, а также в предназначенных для медицинских и фармацевтических работников специализированных печатных изданиях. Несоблюдение указанных требований (а именно упоминание названия препарата, размещение изображения упаковки или ее элементов в средствах массовой информации, не относящихся к специализированным печатным изданиям, предназначенным для медицинских и фармацевтических работников) влечет административную ответственность.

1. Coleman CI, Antz M, Simard E, et al. Real-world evidence of stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT-US study. Oral Presentation at ECAS 2016. 17 April 2016.
2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. New Eng J Med 2011;365:883-91.

ЛЕКЦИЯ

Генно-инженерные биологические препараты в кардиологии

П.П. Потапов[1], П.В. Лазарев[2]

[1]Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, [2]Российский университет дружбы народов

Обсуждаются результаты клинических исследований генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в кардиологии. Особое внимание уделено ингибиторам PCSK9, которые применяют для лечения дислипидемии. Рассматриваются перспективы использования новых ГИБП в кардиологической практике.

Ключевые слова. *ГИБП, семейная гиперхолестеринемия, атеросклероз, ХСН, алирокумаб, эволокумаб, абциксимаб, этанерцепт, инфликсимаб, идаруцизумаб.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (4), 18-23.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) представляют собой одно из наиболее интенсивно развивающихся направлений фармакологии. Чаще всего их используют для лечения онкологических и ревматических заболеваний. Хотя опыт применения ГИБП в кардиологии насчитывает около 30 лет (первым ГИБП стал абциксимаб, зарегистрированный в США для профилактики тромботических осложнений после чрескожных коронарных вмешательств в 1984 г.), большинство подобных препаратов, предназначенных для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, появились на рынке только в последние 2 года.

Профилактика тромботических осложнений

Абциксимаб (Fab-фрагмент химерных мышино-человеческих антител к интегрину αIIbβ3, торговое наименование РеоПро) применяют для профилактики тромбоза во время чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ). Интегрин αIIbβ3 – это рецептор фактора Виллебранда, фибронектина, фибриногена и фибрина. Он экспрессируется на поверхности тромбоцитов при их активации и, связываясь с лигандами, привлекает новые тромбоциты, что приводит к образованию и увеличению тромба.

Эффективность и безопасность абциксимаба изучались в многочисленных исследованиях. В двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании EPIC была установлена эффективность препарата у 2099 пациентов, которым проводилась коронарная ангиопластика. При болюсном введении и последующей инфузии абциксимаба частота развития тромботических осложнений после ЧКВ снизилась на 35% по сравнению с плацебо, а только при болюсном введении – на 10% [1]. Аналогичные результаты (снижение частоты тромботических осложнений на 46% по сравнению с плацебо) были получены в исследовании EPILOG у 2792 пациентов, которым проводили ЧКВ [2]. В то же время абциксимаб не оказывал влияние на частоту развития рестеноза после стентирования коронарных артерий. В исследование ERASER были включены 215 пациентов, которые получали плацебо или абциксимаб внутривенно в течение 12 или 24 ч после стентирования коронарных артерий. При внутрисосудистом ультразвуковом исследовании достоверной разницы среднего диаметра просвета коронарных артерий между тремя группами не выявили [3]. Кроме того, абциксимаб оказался неэффективным в профилактике неблагоприятных исходов у больных острым коронарным синдромом (ОКС), относящихся к группе высокого риска, которым не проводили ЧКВ. В исследовании

Адрес: 117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61

GUSTO IV ACS приняли участие 7800 пациентов с ОКС, 2598 из которых получали плацебо, 2590 – абциксимаб болюсно и в виде 24-часовой инфузии, 2612 – абциксимаб болюсно и в виде 48-часовой инфузии. Первичной конечной точкой были смерть от любых причин или инфаркт миокарда в течение 30 суток после рандомизации. По первичному показателю эффективности достоверной разницы между группами сравнения не выявили (8,0% при введении плацебо, 8,2% и 9,1% при применении абциксимаба в течение 24 ч и 48 ч, соответственно). [4].

ГИБП, оказывающие противовоспалительное действие

Провоспалительные цитокины, в частности фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), имеют неблагоприятное прогностическое значение при хронической сердечной недостаточности (ХСН) и, предположительно, участвуют в ее патогенезе, что послужило основанием для изучения эффективности блокаторов ФНО-α при этом состоянии [5]. Этанерцепт – это химерная молекула, состоящая из Fc-фрагмента IgG и человеческого рецептора ФНО-α. Препарат связывается с циркулирующим цитокином и блокирует его взаимодействие с поверхностными клеточными рецепторами. В исследования RENAISSANCE (Северная Америка) и RECOVER (Европа) были включены в целом 1500 пациентов с ХСН II-IV функционального класса и снижением фракции выброса левого желудочка менее 30%. В обоих исследованиях сравнивали этанерцепт в разных дозах (подкожно по 25 мг от одного до трех раз в неделю) и плацебо. Оба исследования были прекращены досрочно из-за явной неэффективности исследуемого препарата. Этанерцепт не оказывал влияния на состояние пациентов и не снижал частоту первичной конечной точки, включавшей в себя смерть или госпитализацию по поводу ХСН (относительный риск (ОР) 1,1; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,91–1,33, p=0,33) [6].

Инфликсимаб, представляющий собой химерное моноклональное антитело к ФНО-α, в исследовании ATTACH применяли у 150 пациентов со стабильной ХСН III-IV функционального класса и фракцией выброса левого желудочка ≤35% (в дозах 5 или 10 мг/кг; 0, 2 и 6 недель). Первичной конечной точкой исследования было клиническое состояние пациентов через 14 недель. В обеих дозах инфликсимаб по эффективности не отличался от плацебо, несмотря на снижение концентрации маркеров воспаления (С-реактивного белка и интерлейкина-6) и небольшое увеличение фракции выброса при введении дозы 5 мг/кг (p=0,013). Более того, при применении препарата в дозе 10 мг/кг через 24 недели было выявлено увеличение смертности и частоты госпитализации по поводу ХСН (ОР 2,84, 95% ДИ 1,01–7,97, p=0,043) [7].

Интерлейкин (ИЛ)-6 – это провоспалительный цитокин, который предположительно играет роль в развитии атеросклероза. В пилотном нерандомизированном исследовании применение тоцилизумаба (моноклональных антител к рецептору ИЛ-6) у больных ревматоидным артритом вызывало уменьшение жесткости стенки аорты и выраженности эндотелиальной дисфункции [8]. В то же время лечение тоцилизумабом может сопровождаться ухудшением липидного спектра крови [9], хотя данных в пользу повышения риска развития сердечно-сосудистых осложнений при его применении нет.

Другой важный медиатор воспаления – ИЛ-1 – также может оказаться одной из возможных терапевтических мишеней для лечения атеросклероза. В клиническом исследовании IIb фазы у 556 пациентов с контролируемым сахарным диабетом и высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений применение канакинумаба (человеческих моноклональных антител к ИЛ-1β) в дозах 5, 15, 50 и 150 мг/мес в течение 4 месяцев привело к снижению концентрации С-реактивного белка на 36,4%, 53,0%, 64,6% и 58,7% соответственно, в группе плацебо – на 4,7%. При этом препарат не оказывал существенного влияния на содержание гликированного гемоглобина, глюкозы и инсулина крови [10]. В настоящее время эффективность канакинумаба в дозах 50, 150 или 300 мг каждые 3 месяца изучается в плацебо-контролируемом исследовании CANTOS, в которое планируется включить 17200 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, со стойким повышением концентрации высокочувствительного С-реактивного белка. Первичная конечная точка исследования включает в себя нефатальный инфаркт миокарда и инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин. Планируемая длительность наблюдения – 4 года.

Ингибиторы PCSK9 в лечении нарушений липидного обмена

Еще одно перспективное показание к применению ГИБП в кардиологии – лечение дислипидемии с помощью ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). В 2015 г. США были зарегистрированы два препарата этой группы – алирокумаб (Sanofi) и эволокумаб (Amgen), которые могут быть использованы для лечения гетерозиготной или гомозиготной формы семейной гиперхолестеринемии, а также для снижения содержания холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛНП) у пациентов с клинически значимым атеросклерозом, не достигших адекватного гиполипидемического эффекта при лечении статинами в максимальных дозах. Еще один препарат – бокоцизумаб (Pfizer) в настоящее время изучается в клинических исследованиях III фазы.

PCSK9 – это сериновая протеаза, являющаяся одним из важных элементов регуляции содержания ЛНП в крови. Данный белок синтезируется преимущественно в печени, тонком кишечнике и почках в виде предшественника, который в эндоплазматическом ретикулуме подвергается аутокаталитическому протеолизу и секретируется в активной форме в кровь. PCSK9 связывается с рецептором ЛНП и вызывает эндоцитоз и последующую деградацию образовавшегося комплекса. Коли-

чество рецепторов на клеточной мембране снижается, что приводит к нарушению захвата клетками ЛНП и повышению их концентрации в плазме. Предполагаемый механизм действия ингибиторов PCSK9 основан на молекулярном сходстве отдельных регионов вариабельных доменов данных антител со структурой рецептора ЛНП, благодаря чему PCSK9 связывается с антителом. Снижение активности PCSK9 приводит к увеличению содержания рецепторов ЛНП на мембране клеток, что способствует более активному захвату и снижению их концентрации в крови [11].

Эффективность алирокумаба изучалась в программе ODYSSEY, которая включала в себя 12 клинических исследований более чем у 23000 пациентов (в настоящее время продолжается исследование ODYSSEY OUTCOMES, в котором оценивается влияние длительной терапии алирокумабом на риск развития ишемических событий).

В рандомизированном исследовании ODYSSEY MONO сравнивали гиполипидемический эффект алирокумаба (75 мг подкожно каждые две недели) и эзетимиба (10 мг/сут внутрь) в течение 24 недель у 88 пациентов с гиперхолестеринемией (холстерин ЛНП от 100 до 190 мг/дл) и умеренным риском ишемических событий, не получавших другие липидснижающие препараты. Первичной конечной точкой было снижение концентрации холестерина ЛНП через 24 недели по сравнению с исходной. В группе алирокумаба она снизилась на 47%, а в группе эзетимиба – на 16%. Частота нежелательных эффектов достоверно не отличалась между группами [12]. Таким образом, алирокумаб в 24-недельном исследовании достоверно превосходил эзетимиб по липидснижающей активности и вызывал снижение содержания холестерина ЛНП по крайней мере на 50% у большинства пациентов.

В исследованиях ODYSSEY FH I и ODYSSEY FH II изучалась эффективность алирокумаба у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, которую не удавалось контролировать статинами в максимальных переносимых дозах [13]. Пациенты основной группы (n=481) получали алирокумаб (75-150 мг подкожно каждые 2 недели) в сочетании со статинами, а пациенты контрольной группы (n=240) – плацебо в комбинации со статинами. В течение 24 недель в исследовании ODYSSEY FH I концентрация холестерина ЛНП в двух группах снизилась на 49% и 9%, соответственно (p<0,0001), в исследовании ODYSSEY FH II – на 49% и 3% (p<0,0001). В обоих исследованиях достигнутый эффект сохранялся через 52 недели. Целевых значений холестерина ЛНП при лечении алирокумабом достигли 72% и 81% больных в исследованиях ODYSSEY FH I и FH II, соответственно, а в группах плацебо – всего 2% и 11% (в обоих случаях p<0,0001). В исследование ODYSSEY HIGH FH были включены 105 пациентов с тяжелой формой гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, которую не удавалось контролировать другими препаратами (концентрация холестерина ЛНП ⩾160 мг/дл, 80% пациентов принимали статины в высоких дозах). Через 24 недели концентрация холестерина ЛНП снизилась на 46% в группе алирокумаба и на 7% в группе плацебо (p<0,0001).

Целью двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования ODYSSEY LONG TERM было изучение переносимости и эффективности 78-недельной терапии алирокумабом у 2341 пациента с высоким риском развития ишемических событий и повышенным уровнем холестерина ЛНП (>70 мг/дл) несмотря на прием статинов в максимальных переносимых дозах [14]. Через 24 недели лечение алирокумабом привело к снижению концентрации холестерина ЛНП на 61% по сравнению с плацебо; этот эффект сохранялся через 78 недель. Целевого содержания холестерина ЛНП удалось достичь у 81% пациентов основной группы. Более того, при анализе *post hoc* в основной группе выявили снижение частоты основных сердечно-сосудистых исходов (смерти от ИБС, нефатального инфаркта миокарда, фатального и нефатального инсульта или госпитализации по поводу нестабильной стенокардии) (отношение рисков 0,52; 95% ДИ 0,31-0,90; p=0,02).

В исследовании ODYSSEY ALTERNATIVE сравнивали эффективность и безопасность алирокумаба и эзетимиба у пациентов с непереносимостью по крайней мере двух статинов [15]. Важность данного исследования заключается в том, что липидснижающая терапия у данной категории больных мало изучена. В исследование были включены 314 пациентов, которые получали алирокумаб 75 мг подкожно каждые две недели (при необходимости доза могла быть увеличена до 150 мг каждые 2 недели), эзетимиб 10 мг/сут или аторвастатин 20 мг/сут. В группе алирокумаба через 24 недели средняя концентрация холестерина ЛНП снизилась на 45,0%, а в группе эзетимиба – на 14,6% (p<0,0001). Частота нежелательных явлений при лечении алирокумабом была значительно ниже, чем при приеме аторвастатина (p=0,042).

В исследованиях ODYSSEY OPTIONS I и II сравнивали эффективность присоединения алирокумаба к аторвастатину или розувастатину, соответственно, или других стратегий усиления липидснижающей терапии (присоединение эзетимиба, удвоение дозы статина или замена аторвастатина на розувастатин) у 355 и 305 пациентов, получавших аторвастатин 20-40 мг/сут или розувастатин в дозе 10-20 мг/сут [16,17]. В исследовании ODYSSEY OPTIONS I добавление алирокумаба к аторвастатину в дозах 20 и 40 мг/сут привело к снижению концентрации холестерина ЛНП на 44,1% и 54,0% (p<0,001), в то время как при назначении эзетимиба она снизилась на 20,5% и 22,6%, соответственно, при удвоении дозы аторвастатина – на 5,0% и 4,8%, при переходе с аторвастатина на розувастатин – на 21,4%. В исследовании ODYSSEY OPTIONS II добавление алирокумаба к розувастатину в дозах 10-20 мг/сут также имело достоверные преимущества перед другими стратегиями липидснижающей терапии, включая дополнительный прием эзетимиба или удвоение дозы розувастатина. Целевых концентраций холестерина

ЛНП достигли 84,9% и 66,7% больных, которым к розувастатину в дозах 10 и 20 мг/сут, соответственно, добавляли алирокумаб. Примерно у 80% пациентов доза последнего составляла 75 мг каждые 2 недели.

В исследованиях ODYSSEY COMBO I и II изучали эффективность и безопасность алирокумаба у 966 пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, получавших статины в максимальных переносимых дозах ± другие липидснижающие препараты. В плацебо-контролируемом исследовании COMBO I через 24 недели концентрация холестерина ЛНП в группах алирокумаба и плацебо снизилась на 46,1% и 0,2%, соответственно [18], а в исследовании COMBO II, в котором алирокумаб сравнивали с эзетимибом, – на 51% и 30% в двух группах, соответственно (p<0,0001) [19].

Эффективность и безопасность эволокумаба оценивали в программе PROFICIO, объединившей 14 клинических исследований III фазы, большинство из которых к настоящему времени завершены. Отдельно следует выделить незавершенное исследование FOURIER, в котором изучается эффективность длительной терапии препаратом в профилактике ишемических исходов.

В двойном слепом, рандомизированном исследовании MENDEL-2 сравнивали эффективность и безопасность эволокумаба (140 мг каждые 2 недели или 420 мг/мес), эзетимиба и плацебо у 614 пациентов с гиперхолестеринемией (средний уровень холестерина ЛНП 140 мг/дл), не принимающих статины. Эволокумаб в двух дозах снижал содержание холестерина ЛНП на 55-57% по сравнению с плацебо и на 38-40% по сравнению с эзетимибом (p<0,001 для всех сравнений) и оказывал благоприятное влияние на уровни других липопротеидов. Целевых значений холестерина ЛНП (<70 мг/дл) достигли около 70% пациентов, получавших эволокумаб, и только 2% больных в группе эзетимиба. Частота нежелательных эффектов достоверно не отличалась между группами [20].

В исследование DESCARTES включили 901 пациента с концентрацией холестерина ЛНП >75 мг/дл на фоне предыдущей липидснижающей терапии. Через 52 недели применение эволокумаба в дозе 420 мг подкожно каждые 4 недели привело к снижению содержания холестерина ЛНП на 57,0% по сравнению с плацебо, в том числе на 55,7%, 61,6%, 56,8% и 48,5% у больных, получавших до назначения препарата только диету, аторвастатин 10 мг, аторвастатин 80 мг и комбинацию аторвастатина 80 мг и симвастатина 10 мг, соответственно. Кроме того, эволокумаб значительно снизил уровни аполипопротеина B, липопротеина (a) и триглицеридов. Наиболее распространенными побочными эффектами были назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, гриппоподобные состояния, боли в спине [21].

Двенадцатинедельное исследование LAPLACE-2 было направлено на изучение эффективности эволокумаба у пациентов, принимающих статины в высоких и умеренных дозах. 2067 пациентов были распределены на 24 группы в два этапа. На первом этапе (4 недели) пациенты получали статины в высоких (аторвастатин 80 мг или розувастатин 40 мг) или умеренных (симвастатин 40 мг, аторвастатин 10 мг или розувастатин 5 мг) дозах. На втором этапе у 1899 пациентов сравнивали результаты применения эволокумаба (в дозе 140 мг каждые две недели или 420 мг каждые 4 недели), плацебо или эзетимиба, которые добавляли к статинам. Через 12 недель лечение эволокумабом в дозе 420 мг каждые 4 недели привело к снижению концентрации холестерина ЛНП на 66% по сравнению с плацебо и на 43% по сравнению с эзетимибом, а в дозе 140 мг каждые две недели – на 63% и 40%, соответственно [22].

В исследование GAUSS-2 были включены 307 пациентов с гиперхолестеринемией, которые не переносили по крайней мере два статина. Первичной конечной точкой было снижение концентрации холестерина ЛНП через 12 недель после начала лечения эволокумабом в дозах 140 мг каждые две недели или 420 мг каждые 4 недели или эзетимибом в дозе 10 мг/сут. В группах эволокумаба содержание холестерина ЛНП снизилось в среднем на 53-56%, а в группах эзетимиба – на 37-39%. Частота развития нежелательных явлений со стороны мышц при приеме эволокумаба была значительно ниже, чем при лечении эзетимибом (12% и 23%, соответственно), в то время как частота других нежелательных явлений и изменений лабораторных показателей существенно не отличалась [23]. Изучение сходной выборки пациентов было продолжено в исследовании GAUSS-3, которое проводилось в две фазы [24]. На первом этапе в 24-недельном перекрестном исследовании выделяли пациентов, у которых симптомы со стороны мышц были действительно связаны с лечением статином. Во время этой фазы у 209 из 491 пациентов мышечные симптомы отмечались при приеме аторвастатина, но отсутствовали при назначении плацебо. На втором этапе 199 из 209 пациентов были рандомизированы (2:1) на группы эволокумаба (420 мг каждые 4 недели) или эзетимиба, которые добавляли к аторвастатину. Как и в предыдущем исследовании, эволокумаб по липидснижающей активности достоверно превосходил эзетимиб. Так, через 24 недели разница снижения концентрации холестерина ЛНП между двумя группами составила 36,1%, а абсолютная разница – 71,7 мг/дл. Частота мышечных симптомов была выше в группе эзетимиба, однако разница между группами не достигла статистической значимости. Из-за таких нежелательных явлений лечение эзетимибом было прекращено у 5 (6,8%) из 73 пациентов, а эволокумабом – у 1 (0,7%) из 145.

Влияние различных дозировок эволокумаба (140 мг каждые 2 недели или 420 мг каждые 4 недели) на липиды крови изучалось в 12-недельном плацебо-контролируемом исследовании RUTHERFORD-2 у 331 пациента с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией [25]. По сравнению с плацебо лечение эволокумабом в обеих дозах привело к значительному снижению концентрации холестерина ЛНП примерно на 60%. Среди побоч-

ных эффектов, связанных с приемом препарата, наиболее распространенными были назофарингит и миалгии [25].

Исследование TESLA Part B было посвящено изучению эффектов эволокумаба у 50 пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией [26]. Все они принимали статины, а 90% – также эзетимиб. Несмотря на проводимую терапию, средний уровень холестерина ЛНП в плазме крови больных составлял 351 мг/дл. В ходе 12-недельного приема эволокумаба в дозе 420 мг каждые четыре недели удалось добиться снижения уровня холестерина ЛНП на 31% по сравнению с группой плацебо [26].

Еще один ингибитор PCSK9, бокоцизумаб, в настоящее время находится в III фазе клинических исследований (SPIRE-HF, SPIRE-HR, SPIRE-LDL, SPIRE-1 и SPIRE-2). Согласно предварительным данным, полученным в клинически исследованиях II фазы, бокоцизумаб снижал концентрацию холестерина ЛНП в среднем на 56% (4% в группе плацебо), а по безопасности существенно не отличался от плацебо [19].

Таким образом, в рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов, не достигших целевых показателей липидов при лечении статинами, ингибиторы PCSK9 вызывали значительное снижение концентрации холестерина ЛНП и по эффективности превосходили не только плацебо, но и эзетимиб. Присоединение алирокумаба к статину имело достоверные преимущества перед другими стратегиями интенсификации липидснижающей терапии, такими как присоединение эзетимиба, удвоение дозы статина или переход с аторвастатина на розувастатин. В клинических исследованиях была также показана высокая безопасность препаратов этой группы. Учитывая значительное снижение концентрации холестерина ЛНП при лечении ингибиторами PCSK9 (до 50-60% и более), можно ожидать, что они, как и статины, будут снижать риск сердечно-сосудистых исходов, хотя этот эффект нуждается в подтверждении в крупных контролируемых клинических исследованиях.

Идаруцизумаб – спефический антидот дабигатрана

Идаруцизумаб (Fab-фрагмент гуманизированных человеческих антител к дабигатрану) был разработан компанией Boehringer Ingelheim для нейтрализации антикоагулянтного действия дабигатрана этексилата (перорального прямого ингибитора тромбина), который в настоящее время применяется в качествы альтернативы варфарину для профилактики ишемического инсульта и системных эмболий у больных с фибрилляцией предсердий, а также для лечения и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений. Безопасность и эффективность внутривенного применения идаруцизумаба в дозе 5 г изучались в проспективном когортном исследовании REVERSE-AD [27]. В него были включены 90 больных, которым требовалось введение антидота дабигатрана в связи с развитием тяжелого кровотечения (группа A) или необходимостью в неотложном хирургическом вмешательстве (группа B). Уже через несколько минут идурацизумаб вызывал нормализацию показателей свертывания крови (разведенного тромбинового времени и экаринового времени свертывания) у 88-98% пациентов. Концентрация несвязанного дабигатрана была ниже 20 нг/мл через 24 ч у 79% больных. У пациентов группы A медиана времени восстановления гемостаза составила 11,4 ч. Практически у всех пациентов группы B оперативное вмешательство было выполнено в условиях нормального гемостаза. У 1 пациента, у которого не была возобновлена антикоагулянтная терапия, через 72 ч после введения идарукизумаба отмечено развитие тромботического осложнния.

Появление идаруцизумаба на рынке имеет важное значение, учитывая отсутствие специфических антидотов новых пероральных антикоагулянтов, которые сегодня все шире используются в клинической практике. Следует отметить, что потребность в идаруцизумабе скорее всего будет относительно невысокой, так как действие новых пероральных антикоагулянтов прекращается быстро, поэтому для нейтрализации их действия в случае кровотечения чаще всего достаточно отмены препарата.

Заключение

Применение ГИБП в кардиологии долгое время был ограниченным. Изучение деталей “молекулярного конструктора”, обеспечивающих слаженную работу организма в норме и играющих важную роль в развитии патологических состояний, позволило разработать принципиально новые лекарственные препараты, например, ингибиторы PCSK9 – белка, контролирующего метаболизм ЛНП. В рандомизированных контролируемых исследованиях они вызывали значительное снижение концентрации холестерина ЛНП у пациентов с гиперхолестеринемией, не ответивших на стандартную липидснижающую терапию. ГИБП, блокирующие провоспалительные цитокины, в частности канакинумаб (моноклональные антитела к ИЛ-1β), могут найти применение в профилактике сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза. В настоящее время проводится крупное плацебо-контролируемое исследование CANTOS, в которое изучается эффективность канакинумаба в профилактике инфаркта миокарда, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин у 17200 пациентов, перенесших инфаркт миокарда, со стойким повышением концентрации высокочувствительного С-реактивного белка. Опубликованы первые результаты применения инклакумаба – рекомбинантных моноклональных антител к Р-селектину, обеспечивающему взаимодействие эндотелиальных клеток, тромбоцитов и лейкоцитов. В исследовании SELECT-ACS введение инклакумаба в дозе 20 мг/кг вызывало уменьшение повреждения миокарда после ЧКВ у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [28], однако этот препарат не давал положительного эффекта при аорто-коронарном шунтировании [29].

1. The EPIC Investigatiors. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. N Engl J Med 1994;330(14):956-61.
2. EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med 1997;336(24):1689-96.
3. Acute platelet inhibition with abciximab does not reduce in-stent restenosis (ERASER study). The ERASER Investigators. Circulation 1999;100(8):799-806.
4. The GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. Lancet 2001;357:1915.
5. Hori M, Yamaguchi O. Is tumor necrosis factor-α friend or foe for chronic heart failure? Circ Res 2013;113(5):492-4.
6. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). Circulation 2004;109:1594–602.
7. Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. Circulation 2003;107:3133–6.
8. Protogerou AD, Zampeli E, Fragiadaki K, Stamatelopoulos K, Papamichael C, Sfikakis PP. A pilot study of endothelial dysfunction and aortic stiffness after interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. Atherosclerosis 2011;219(2):734-6.
9. Новикова Д.С., Панасюк Е.Ю., Авдеева А.С., Удачкина Е.В., Александрова Е.Н., Новиков А.А. и др. Влияние тоцилизумаба на систему транспорта холестерина крови и ранние проявления атеросклероза у больных ревматоидным артритом. Тер архив 2012;84(5):10-8.
10. Соловьева А.Е., Кобалава Ж.Д. Перспективы противовоспалительной терапии атеросклероза. Клин фармакол тер 2014;23(3):28-38.
11. Giunzioni I, Tavori H. New developments in atherosclerosis: clinical potential of PCSK9 inhibition. Vascular Health Risk Manag 2015;11:493-501.
12. Roth EM, Taskinen MR, Ginsberg HN, et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week, double-blind, randomized Phase 3 trial. Int J Cardiol 2014;176(1):55-61.
13. Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. Cardiovasc Drugs Ther 2014;28(3):281-9.
14. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al.; ODYSSEY LONG TERM Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015;372(16):1489-99.
15. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, et al; ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. J Clin Lipidol 2015;9(6):758-69.
16. Farnier M, Jones P, Severance R, Averna M, Steinhagen-Thiessen E, Colhoun HM, et al. Efficacy and safety of adding alirocumab to rosuvastatin versus adding ezetimibe or doubling the rosuvastatin dose in high cardiovascular-risk patients: The ODYSSEY OPTIONS II randomized trial. Atherosclerosis 2016;244:138-46.
17. Bays H, Gaudet D, Weiss R, Ruiz JL, Watts GF, Gouni-Berthold I, et al. Alirocumab as Add-On to Atorvastatin Versus Other Lipid Treatment Strategies: ODYSSEY OPTIONS I Randomized Trial. J Clin Endocrinol Metab 2015;100(8):3140-8.
18. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. Am Heart J 2015;169(6):906915.
19. Cannon CP, Cariou B, Blom D, et al.; ODYSSEY COMBO II Investigators. Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial. Eur Heart J 2015;36(19):1186-94.
20. Koren MJ, Lundqvist P, Bolognese M, Neutel JM, Monsalvo ML, Yang J, et al. Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol 2014;63(23):2531-40.
21. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al.; DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. N Engl J Med 2014;370(19):1809-19.
22. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al.; LAPLACE-2 Investigators. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. JAMA 2014;311(18):1870-82.
23. Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al.; GAUSS-2 Investigators. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol 2014;63(23):2541-8.
24. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al.; GAUSS-3 Investigators. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: The GAUSS-3 randomized clinical trial. JAMA 2016;315(15):1580-90.
25. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al.; RUTHERFORD-2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015;385(9965):331-40.
26. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, Hovingh GK, Xu F, Scott R, et al.; TESLA Investigators. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2015;385(9965):341-50.
27. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. N Engl J Med 2015;373(6):511-20.
28. Tardif JC, Tanguay JF, Wright SR, et al. Effects of the P-selectin antagonist inclacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention for non-ST-segment elevation myocardial infarction: results of the SELECT-ACS trial. J Am Coll Cardiol 2013;61(20):2048-55.
29. Stähli BE, Tardif JC, Carrier M, et al. Effects of P-selectin antagonist inclacumab in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: SELECT-CABG trial. J Am Coll Cardiol 2016;67(3):344-6.

Biologic agents in cardiology

P.P. Potapov, P.V. Lazarev

The review summarizes the results of clinical trials of biologic agents for the treatment of cardiovascular diseases. Emphasis is given to the PCSK9 inhibitors as the most well-studied biological agents.

Keywords. *Biologic agents, familial hypercholesterolemia, atherosclerosis, chronic heart failure, alirocumab, evolocumab, abciximab, etanercept, infliximab, idarucizumab.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (4), 18-23.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ремоделирование левого предсердия и левожелудочково-артериальное взаимодействие у больных с фибрилляцией предсердий и хронической сердечной недостаточностью: эффекты амиодарона и соталола

А.А. Шаваров[1,2], Е.В. Кохан[2], Г.К. Киякбаев[1,2]

[1] ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов", Москва
[2] Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

Цель. Сравнить влияние амиодарона и соталола на параметры эхокардиографии у пациентов с рецидивирующей фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса (ХСН-сФВ), оценить прогностическую ценность параметров левожелудочково-артериального взаимодействия (ЛЖАВ) и эхокардиографии в отношении рецидивов ФП.

Материал и методы. В открытое рандомизированное исследование были включены 60 пациентов (27 мужчин, медиана возраста 65 [61; 72] лет) с рецидивирующей формой ФП, ХСН-сФВ (I-II функционального класса по NYHA) и стабильной формой ишемической болезни сердца (ИБС). Пациенты первой группы (n=30) в течение 3 месяцев получали амиодарон 200 мг/сут и метопролол 50 мг/сут, второй группы – соталол 160 мг/сут. Клинические характеристики пациентов и сопутствующая терапия были сопоставимы в двух группах. Исходно и через 3 месяца проводили эхокардиографию.

Результаты. Динамика большинства показателей оказалась сходной в сравниваемых группах. При этом в группе амиодарона было выявлено более значительное уменьшение передне-заднего размера левого предсердия (ЛП) (p=0,02), улучшение глобальной продольной деформации левого желудочка (ЛЖ) (p=0,0008) и диастолической функции ЛЖ ($p<0,05$). В то же время на фоне лечения соталолом в большей степени возрастала скорость глобальной деформации ЛП в фазу наполнения (p=0,03). Eal обратно коррелировал с размером ЛП, конечным диастолическим объемом (КДО) ЛП и глобальной деформацией ЛП в фазу сокращения. Значения общего артериального комплаенса обратно коррелировали с длительностью ФП и количеством рецидивов ФП за 3 месяца. При многофакторном регрессионном ступенчатом анализе было установлено, что только скорость глобальной деформации ЛП в фазу сокращения имеет независимую связь с полным антиаритмическим эффектом (β=0,38, p=0,04).

Заключение. У пациентов с рецидивирующей ФП, ХСН-сФВ и стабильной ИБС более высокая скорость глобальной деформации ЛП в фазу сокращения ассоциирована с лучшим антиаритмическим эффектом. Амиодарон и соталол обладали сопоставимой антиаритмической активностью, однако амиодарон оказывал более благоприятное действие на структурные параметры ЛП. При подтверждении полученных данных в более крупных исследованиях применение амиодарона может оказаться более предпочтительным у данной группы больных. Корректированный левожелудочковый эластанс и общий артериальный комплаенс не имеют прогностической ценности в отношении рецидивов ФП.

Ключевые слова. *Фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, левожелудочково-артериальное взаимодействие, дисфункция левого предсердия.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (4), 24-29.

Адрес: Москва, ул. Вавилова, 61, ГКБ №64

Фибрилляция предсердий (ФП) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – два взаимосвязанных и взаимоотягощающих заболевания, развитие и прогрессирование которых обусловлены сходными, особенно у больных с сохранной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ),

процессами структурного, нейрогормонального и электрического ремоделирования [1-4]. В патогенезе ФП и ХСН с сохранной ФВ (ХСН-сФВ) важную роль играет морфофункциональное ремоделирование левого предсердия (ЛП), связанное с состоянием ЛЖ, на которое не в последнюю очередь влияет характер левожелудочково-артериального взаимодействия (ЛЖАВ) [5-7]. Показано, что ригидность ЛЖ и ЛЖАВ оказывают действие не только на развитие, но и на прогноз ХСН и ФП [6,7]. Вместе с тем, связь ЛЖАВ со структурно-функциональным состоянием ЛП при ФП и ХСН-сФВ, а также эффект на него антиаритмических препаратов остаются недостаточно изученными. Целью нашего исследования было изучение влияния антиаритмических препаратов III класса на параметры эхокардиографии и ЛЖАВ у пациентов с ФП и ХСН-сФВ, а также оценка их прогностической ценности в отношении редидивов ФП.

Материал и методы

В проспективное сравнительное открытое рандомизированное исследование были включены 60 пациентов (27 мужчин, медиана возраста 65 [61; 72] лет) с неклапанной рецидивирующей формой ФП (длительностью >6 мес; документированный эпизод ФП в течение предшествующих 3 мес; синусовый ритм на момент включения), стабильной формой ишемической болезни сердца (ИБС) и ХСН I-II функционального класса по NYHA. Все пациенты относились к группе умеренного или высокого риска развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA_2DS_2VASc.

Больные были рандомизированы методом “конвертов” на две группы: амиодарон + метопролола сукцинат (n=30) или соталол (n=30). Период наблюдения составил 3 мес. Амиодарон назначали в дозе 1200 мг/сут на 8 дней с переходом на поддерживающую дозу 200 мг/сут. Метопролол применяли в стартовой дозе 25 мг/сут с последующим титрованием до достижения частоты сердечных сокращений 55-60 в минуту или максимальной переносимой дозы. На момент завершения участия в исследовании амиодарон в дозе 200 мг принимали 25 (83,3%) пациентов, 300 мг – 5 (16,7%). Метопролол был назначен 26 (86,6%) пациентам в дозе 50 мг/сут, 2 (6,7%) – 75 мг/сут и 2 (6,7%) – 100 мг/сут. Во второй группе соталол назначали в дозе 160-320 мг/сут в два приема. К 3-му месяцу терапии 21 (70,0%) пациент принимал препарат в дозе 160 мг/сут, 7 (23,3%) – 240 мг/сут, 2 (6,7%) – 320 мг/сут.

Отсутствие рецидивов ФП на фоне приема антиаритмических препаратов за период наблюдения расценивали как достижение полного антиаритмического эффекта.

Всем пациентам проводили трансторакальную эхокардиографию для оценки глобальной деформации ЛЖ, ЛП и ее скорости в соответствии с протоколом, описанным нами ранее [8]. Артериальный эластанс (Ea) рассчитывали как отношение конечного систолического давления (КСД) к ударному объему (УО), левожелудочковый эластанс (Ees) – как отношение КСД к конечному систолическому объему (КСО), при этом КСД = 0,9 × САД. Индекс ЛЖАВ оценивали по отношению Ea/Ees. Показатели Ees и Ea индексировали к площади поверхности тела (EesI и EaI). Левожелудочковый эластанс Ees также корректировали по отношению к массе миокарда левого желудочка (ММЛЖ), конечному диастолическому объему (КДО) ЛЖ и отношению ММЛЖ/КДО [9-11]. Общий артериальный комплаенс рассчитывали как отношение УО к пульсовому давлению (ПД). Индекс общего периферического сосудистого сопротивления (ИОПСС) рассчитывали по формуле: (ДАД + ПД/3) × 80/сердечный индекс [12].

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 8.0. Для описания количественных переменных использовали медиану (Me) и 25-й и 75-й процентили (межквартильный интервал – МИ). Достоверность различий оценивали по непараметрическим критериям Вилкоксона и Манна-Уитни. О различиях качественных признаков судили по критерию χ^2 с поправкой Йетса. Для оценки взаимосвязи между показателями рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для построения прогностических моделей использовали логистический регрессионный анализ. Различия средних величин и корреляции считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Исходно группы пациентов, получавших амиодарон или соталол, были сопоставимы по основным клинико-демографическим показателям (табл. 1) и сопутствующей терапии. При анализе эхокардиографических показателей до назначения антиаритмических средств в сравниваемых группах выявили различия ИММЛЖ (p=0,03), E (p=0,01), E/E` (p=0,004) и EesI (p=0,04), которые за исключением последнего показателя оказались выше в группе амиодарона (табл. 2). При изучении показателей структурно-функционального ремоделирования увеличение передне-заднего размера ЛП в группе амиодарона выявили чаще, чем в группе соталола [20 (66%) и 11 (37%) случаев, соответственно; p=0,04], в то время как частота увеличения ИОЛП [15 (50%) и 21 (70%) случай; p=0,19] и гипертрофии ЛЖ [27 (90%) и 23 (77%) случая; p=0,30)] была сопоставимой в двух группах. Индекс Ea/Ees был сопоставим в сравниваемых группах, при этом значение Ea/Ees<0,6 в группе амио-

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика больных двух групп

Показатели	Амиодарон (n=30)	Соталол (n=30)	p
Возраст, годы	66 (62; 72)	64 (60; 69)	0,14
Мужчины/женщины	17/13	10/20	0,06
ИМТ, кг/м^2	34 (30; 36)	30 (28; 33)	0,68
Арт. гипертония, n (%)	30 (100)	30 (100)	0,15
Стенокардия, n (%)	21 (70)	18 (60)	0,41
Инфаркт миокарда, n (%)	12 (40)	14 (47)	0,60
ХСН II ФК, n (%)	12 (40)	15 (50)	0,60
$СКФ_{MDRD}$, мл/мин/1,73 м^2	62 (58; 65)	65 (56; 71)	0,59
Ингибиторы АПФ/АРА, n (%)	27 (90)	24 (80)	0,89
Диуретики, n (%)	25 (83)	24 (80)	0,78
Антиагреганты, n (%)	19 (63)	15 (50)	0,43
Антикоагулянты, n (%)	10 (33.3)	5 (16.6)	0,23
ЧСС в минуту	68 (64; 73)	68 (64; 71)	0,92
САД, мм рт. ст.	137 (128; 148)	139 (130;152)	0,54
ДАД, мм рт. ст.	84 (80; 90)	81 (80; 90)	0,87

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД и ДАД – систолическое и диастолическое АД

ТАБЛИЦА 2. Исходные структурно-функциональные параметры миокарда в двух группах

Показатели	Амиодарон (n=30)	Соталол (n=30)	p
Размер ЛП, см	4,5 (4,0; 4,6)	4,0 (3,8; 4,7)	0,30
ЛП >4 см, n(%)	20 (66)	11 (37)	0,04
КДО ЛП, мл	83 (72; 98)	77 (62; 92)	0,38
ИОЛП, мл/м^2	37 (30; 44)	39 (31; 48)	0,40
ГДЛП (н), (%)	12,1 (8,0;15,4)	12,3 (10,4; 14,8)	0,76
ГДЛП (с), (%)	-12,4 (-14,5;-10,6)	-12,8 (-15,5; -10,5)	0,19
Скорость ГДЛП (н), с$^{-1}$	1,90 (1,55; 2,31)	1,92 (1,55; 2,15)	0,63
Скорость ГДЛП (с), с$^{-1}$	-1,77 (-2,31; -1,52)	-1,93 (-2,03; -1,50)	0,95
КДР ЛЖ, см	4,7 (4,5; 5,1)	4,6 (4,4; 4,8)	0,29
КСР ЛЖ, см	3,1(2,8; 3,4)	3,1 (2,9; 3,2)	0,56
КДО ЛЖ, мл	110 (94; 118)	100 (92; 110)	0,17
КСО ЛЖ, мл	44 (32; 49)	38 (35; 42)	0,06
ФВ ЛЖ, %	61 (58; 65)	61 (58; 64)	0,37
ИММЛЖ, г/м^2	133 (122; 144)	120 (106; 135)	0,04
ГПД ЛЖ, (%)	-17,3 (-19; -12,9)	-17,4 (-19,7; -16,1)	0,39
Е, м/с	0,71 (0,59; 0,88)	0,55 (0,46; 0,70)	0,01
А, м/с	0,60 (0,55; 0,79)	0,61 (0,55; 0,74)	0,76
Е/А	0,89 (0,76; 1,56)	0,89 (0,71; 1,0)	0,93
Е`, см/с	0,05 (0,05; 0,06)	0,06 (0,05; 0,08)	0,11
Е/Е`	13,4 (9,7; 15,1)	12,6 (8,4; 14,8)	0,004
ВИВР, мс	89 (89; 98)	89 (82; 96)	0,07
DT, мс	186 (152; 204)	189 (163; 228)	0,54
EaI, мм рт. ст./мл/м^2	0,95 (0,85;1,05)	1,01 (0,90;1,20)	0,14
EesI, мм рт. ст./мл/м^2	1,43 (1,19; 1,90)	1,70 (1,54; 1,93)	0,04
Ees×ММЛЖ, мм рт. ст.×г/мл	631 (530; 887)	693 (561; 876)	0,46
Ees×КДО, мм рт. ст.	318 (294; 364)	336 (304; 369)	0,47
Ees/(ММЛЖ/КДО), мм рт. ст./г	1,52 (1,21; 1,75)	1,66 (1,44; 1,94)	0,18
Ea/Ees	0,60 (0,53; 0,73)	0,61 (0,56; 0,67)	0,56
ОАК, мл/мм рт.ст.	1,13 (0,98; 1,40)	1,11 (1,00; 1,34)	0,76
ИОПСС, дин×с×м^2×см$^{-5}$	3877 (3152;4419)	3947 (3445;4385)	0,70

Примечание: ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ГДЛП н(с) – глобальная продольная деформация левого предсердия в фазу наполнения (сокращения); Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ; А – максимальная скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ; Е/Е` – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения к максимальной скорости ранней диастолической волны движения фиброзного кольца митрального клапана; DT – время замедления; ВИВР – время изоволюмического расслабления ЛЖ; КСР(О) – конечный систолический размер (объем); КДР(О) – конечный диастолический размер (объем); ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ГПД ЛЖ – глобальная продольная деформация левого желудочка, ОАК – общий артериальный комплаенс

дарона отмечено у 14 (47%) пациентов, в группе соталола – у 12 (40%; p=0,79).

При однофакторном корреляционном анализе была выявлена прямая взаимосвязь EaI с возрастом (r=0,44; p<0,0001) и обратная – с передне-задним размером ЛП (r=-0,38; p=0,003), КДО ЛП (r=-0,33; p=0,009) и глобальной деформацией ЛП в фазу сокращения (r=-0,31; p=0,02). Значения EesI прямо коррелировали с возрастом (r=0,38; p=0,003) и обратно – с Е/А (r=-0,3; p=0,02). Показатели Ea/Ees прямо коррелировали с Е/Е' (r=0,4; p=0,002) и обратно – с ФВ (r=-0,43; p<0,0001). Значения общего артериального комплаенса обратно коррелировали с длительностью ФП (r=-0,27; p=0,04) и количеством рецидивов ФП за 3 месяца (r=-0,36; p=0,005).

Через 3 месяца после начала лечения было отмечено достоверное уменьшение медианы ЧСС на 2 в минуту в обеих группах (p≤0,01), САД – на 7 мм рт. ст. в группе амиодарона (p=0,0005) и на 4 мм рт. ст. в группе соталола (p<0,0001). Кроме того, в группе амиодарона статистически значимо снизилось ДАД на 4 мм рт. ст. (p=0,03), тогда как в группе сравнения оно не изменялось. Размер ЛП уменьшился на 0,2 см в группе амиодарона (p<0,0001) и на 0,1 см в группе соталола (p<0,0001), КДО ЛП – на 1 мл в группе амиодарона (p<0,0001) и на 2 мл в группе соталола (p<0,0001), ИОЛП – на 5 мл/м^2 в группе амиодарона (p<0,0001) и на 6 мл/м^2 в группе соталола (p<0,0001).

В группе амиодарона диастолическая дисфункция ЛЖ имелась у 27 (90%) больных, в группе соталола – у 23 (77%; p=0,3). На фоне терапии амиодароном показатель Е/Е` снизился до 10,4 (8,2; 12,5), при лечении соталолом – до 7,4 (6,4; 9,8) (p<0,0001 для обоих случаев). Количество пациентов с Е/Е`>14 в группе амиодарона уменьшилось с 10 (33%) до 4 (13%; p=0,13), а в группе соталола – с 2 (7%) до 0 (p=0,47). Показатель Е увеличился на 0,13 м/с в группе амиодарона и на 0,17 м/с в группе соталола, показатель А снизился на 0,5 и 0,9 м/с, соответственно (p<0,0001 для всех случаев). В сравниваемых группах наблюдалось разнонаправленная динамика изменений времени изоволюмического расслабления: на фоне терапии амиодароном этот показатель увеличился на 1 м/с, а при лечении соталолом уменьшился на 1 м/с (p<0,0001 для обоих случаев).

При оценке глобальной деформации ЛП наблюдалось достоверное ее улучшение по абсолютным значениям и по скоростным показателям в обе фазы как в группе амиодарона, так и в группе соталола. Так, скорость глобальной деформации ЛП в фазу наполнения повысилась на 0,24 и 0,46 с$^{-1}$, соответственно, глобальная деформация ЛП в фазу наполнения – на 2,5 и 1,6%, скорость глобальной деформации ЛП в фазу сокращения увеличилась на -0,34 и -0,27 с$^{-1}$, а глобальная деформация ЛП в фазу сокращения – на -1,6 и -2,6% соответственно (p<0,0001 для всех случаев). Глобальная продольная деформация ЛЖ возросла на -0,9% в группе амиодарона и на -0,8% в группе соталола (p<0,0001 для обоих случаев). При этом медианы ФВ ЛЖ, КДО и КСО ЛЖ менялись несущественно, тогда как КДР и КСР ЛЖ достоверно снизились на 0,1 см в обеих группах (p<0,0001 для всех случаев).

Нормализация передне-заднего размера ЛП была отмечена у 3 (10%) больных, получавших амиодарон, и у 2 (7%) пациентов в группе сравнения (p=1,0), ИОЛП – у 5 (17%) и 7 (23%) больных, соответственно (p=0,75). Количество больных с нормальным КДО ЛП не изменилось.

При сопоставимом влиянии на ЧСС, САД, КДР и КСР ЛЖ, КДО ЛП и ИОЛП, на фоне лечения амиодароном более значимо улучшилась глобальная продольная деформация ЛЖ, уменьшились передне-задний размер ЛП и выраженность диастолической дисфунк-

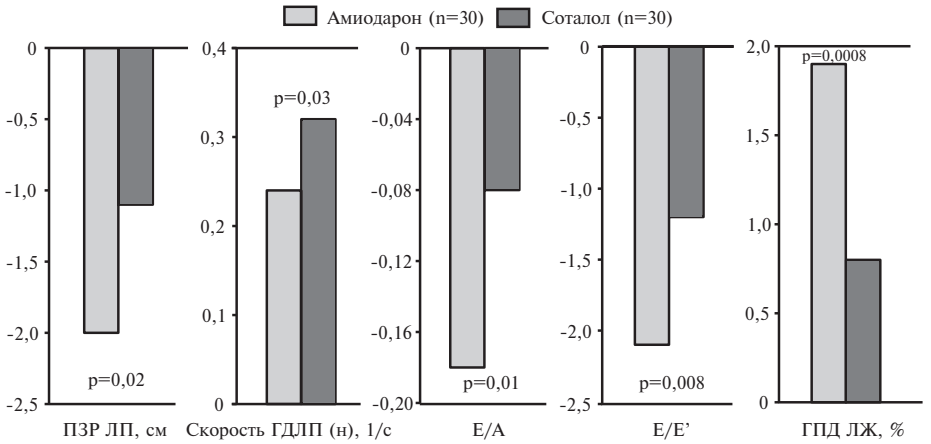


Рис. 1. Сравнение влияния амиодарона и соталола на морфофункциональные показатели миокарда. ПЗР ЛП – передне-задний размер ЛП; скорость ГДЛП (н) – глобальная деформация левого предсердия (в фазу наполнения); Е/А – отношение скорости раннего к скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ; Е/Е` – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения трансмитрального кровотока к максимальной скорости ранней диастолической волны движения фиброзного кольца митрального клапана; ГПД ЛЖ – глобальная продольная деформация левого желудочка

ции ЛЖ (рис. 1), в то время как при лечении соталолом в большей степени возрастала скорость глобальной деформации ЛП в фазу наполнения.

Частота рецидивов ФП на фоне трехмесячной терапии амиодароном уменьшилась с 1,7 до 1,1 (p=0,0001), а в группе соталола – с 1,7 до 1,2 (p=0,01). Полный антиаритмический эффект был достигнут у 18 (60%) больных, принимавших амиодарон, и у 17 (57%) – в группе сравнения (p=1,0). Таким образом, в целом полный антиаритмический эффект был достигнут у 35 (58%) больных, в остальных случаях он был частичным.

Пациенты с полным антиаритмическим эффектом характеризовались большей скоростью клубочковой фильтрации при меньших значениях САД, меньшим передне-задним размером ЛП и ИММЛЖ, большими значениями показателя Е, глобальной деформации ЛП и ее скорости в фазы наполнения и сокращения, а также меньшим показателем Ees×ММЛЖ при более высоком общем артериальном комплаенсе (табл. 3). При многофакторном регрессионном ступенчатом анализе было установлено, что только скорость глобальной деформации ЛП в фазу сокращения имела независимую связь с полным антиаритмическим эффектом у больных с рецидивирующей ФП (β=0,38, p=0,04).

Обсуждение

ХСН-сФВ является наиболее частым вариантом сердечной недостаточности в кардиологической практике [1,2]. Несмотря на высокую распространенность, ХСН-сФВ далеко не всегда диагностируют своевременно, хотя связанная с ней смертность сопоставима с таковой у пациентов с ХСН и низкой ФВ [13]. Результаты недавних исследований, продемонстрировавших наличие диастолической дисфункции ЛЖ и снижение продольной деформации ЛЖ при ХСН-сФВ, позволяют рассматривать последнюю как стадию, предшествующую развитию ХСН со сниженной ФВ [14,15]. Дисфункция ЛП также ассоциируется с развитием ХСН-сФВ, а увеличенные индексированные объемы ЛП коррелируют с выраженностью диастолический дисфункции ЛЖ и клиническими симптомами ХСН [16,17]. У пациентов с ХСН-сФВ наличие ФП и нарушение функции ЛП ассоциируются с неблагоприятными клиническими исходами [18,19], что подчеркивает важность выявления функциональных нарушений и терапевтического воздействия на ранних этапах заболевания.

В нашем исследовании у 36 (60%) из 60 пациентов с рецидивирующей ФП и ХСН-сФВ на фоне стабильной ИБС обнаружено увеличение ИОЛП, у всех пациентов были снижены показатели глобальной деформации ЛП и ее скорости, у 51 (85%) – имелась гипертрофия ЛЖ, у 50 (83%) – диастолическая дисфункция ЛЖ. Терапия антиаритмическими препаратами III класса ассоциировалась с достоверным уменьшением ЧСС и САД, улучшением структурных и функциональных показателей ЛП и ЛЖ. На фоне приема амиодарона отмечалась более выраженная положительная динамика передне-заднего размера ЛП, глобальной продольной деформа-

ТАБЛИЦА 3. Сравнение клинических, лабораторных и структурно-функциональных показателей сердца у больных с ФП в зависимости от эффективности антиаритмической терапии

Показатели	Полный ААЭ (n=35)	Неполный ААЭ (n=25)	p
СКФ, мл/мин/1,73м^2	65 (61; 77)	58 (50; 65)	0,01
САД, мм рт. ст.	128 (120;130)	140 (130;145)	0,005
ПЗР ЛП, см	3,9 (3,6; 4,0)	4,2 (4,1; 4,4)	0,0002
ГДЛП (н), %	15,7 (13,5; 17,9)	12,6 (11,0; 13,7)	0,004
ГДЛП (с), %	-16,2 (-17,4;-14,2)	-13,9 (-14,8;-11,8)	0,008
Скорость ГДЛП (н), с$^{-1}$	2,44 (2,38; 2,60)	1,76 (1,58; 1,92)	<0,0001
Скорость ГДЛП (с), с$^{-1}$	-2,40 (-2,56; -2,26)	-1,66 (-1,83; -1,56)	<0,0001
ИММЛЖ, г/м^2	125 (100; 135)	135 (121; 151)	0,003
Е, м/с	0,87 (0,75; 0,96)	0,69 (0,56; 0,78)	<0,0001
ВИВР, мс	90 (89; 98)	89 (82; 96)	0,04
Ees×ММЛЖ, мм рт.ст.×г/мл	619 (503; 714)	803 (658; 1008)	0,004
ОАК, мл/мм рт.ст.	1,26 (1,06; 1,46)	1,08 (0,93; 1,21)	0,04

Примечание: ААЭ - антиаритмический эффект

ции ЛЖ, E/A, E/E`, DT и времени изоволюмического расстабления, а при приеме соталола – скорости глобальной деформации ЛП в фазу наполнения.

A. Ammar и соавт. у больных ИБС, получавших амиодарон по поводу резистентных желудочковых нарушений ритма сердца, через 8 недель выявили достоверное увеличение ФВ ЛЖ на 16% (p<0,01), через 12 недель – уменьшение показателя E/A на 7% (p<0,01), повышение DT и времени изоволюмического расслабления на 36 и 23% (p<0,001 для обоих случаев), соответственно [20]. На фоне короткого курса терапии соталолом не было отмечено достоверных изменений размеров ЛП и желудочков; единственным показателем, который достоверно увеличился с 48 до 52 (p<0,01), была максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ (E), что свидетельствовало о тенденции к нормализации диастолической функции ЛЖ.

Уменьшение размеров ЛП и увеличение степени глобальной деформации, отражающие улучшение сократимости миокарда ЛП, по-видимому, связаны со способностью изучаемых антиаритмических препаратов улучшать диастолическую функцию ЛЖ [21], а также с увеличением межприступного интервала и связанного с ним преобладания синусового ритма. В экспериментальном исследовании K. Ashikaga и соавт. [22] было показано, что при устойчивой ФП, индуцированной частой стимуляцией, у собак в течение 4 недель амиодарон предотвращал развитие не только электрофизиологического ремоделирования, но и интерстициального фиброза. Нам не удалось выявить различий влияния сравниваемых антиаритмических препаратов на показатели деформации ЛП, которые могут отражать выраженность фиброза ЛП [23,24], что, возможно, связано с относительно небольшой длительностью наблюдения за пациентами с преимущественно синусовым ритмом.

Показатели сократительного ремоделирования находятся в более тесной связи с электрофизиологическими нарушениями при ФП, чем параметры структурной перестройки ЛП, подтверждением чему могут служить результаты оценки зависимости эффективности антиаритмических препаратов от исходных показателей морфофункционального состояния ЛП. Так, частота рецидивов ФП на фоне приема антиаритмических препаратов была достоверно и сопоставимо ниже у пациентов с исходно меньшим размером и лучшими параметрами глобальной деформации ЛП, диастолической функции ЛЖ, меньшим ИММЛЖ.

Многофакторный регрессионный анализ показал, что независимым предиктором антиаритмической эффективности была только скорость глобальной деформации ЛП в фазу сокращения (p=0,04). Результаты нашей работы перекликаются с данными T.C. Tan и соавт., показавшими, что сниженная скорость деформации ЛП может применяться для прогнозирования новых пароксизмов у больных с ФП. В этом исследовании деформация и скорость деформации ЛП были обратно пропорциональными распространенности фиброза ЛП [25].

Кроме того, развитие и прогрессирование ХСН может рассматриваться в аспекте ЛЖАВ, сопряженного с балансом АД и обеспечением оптимальной работы сердца. Артериальный эластанс (Ea) зависит от артериального комплаенса (отрицательная связь), периферического сопротивления и отраженной волны, а, следовательно, и ЧСС (положительная связь). Левожелудочковый эластанс (Ees) определяется сократительной способностью ЛЖ, его структурным ремоделированием и биохимическими свойствами [26]. Нормальным считается диапазон индекса Ea/Ees от 0,6 до 1,2 [27]. В нашем исследовании у пациентов с ФП и ХСН-сФВ наблюдались сниженные значения Ea/Ees, при этом в 26 (43%) случаях данный показатель был ниже нормы, что согласуется с данными ряда авторов [28-30]. Корреляционный анализ продемонстрировал обратную взаимосвязь EaI с передне-задним размером ЛП (r=-0,38; p=0,003), КДО ЛП (r=-0,33; p=0,009) и глобальной деформацией ЛП в фазу сокращения (r=-0,31; p=0,02). Для других параметров ЛЖАВ взаимосвязи с морфофункциональными характеристиками ЛП не было установлено. Примечательна также полученная обратная корреляция общего артериального комплаенса с анамнезом и частотой эпизодов ФП.

В ряде работ [31-34] высказывается сомнение относительно значения Ea как меры посленагрузки на ЛЖ. Несколькими исследовательскими группами [27,33,34] было показано, что Ea зависит преимущественно от непульсатильного компонента посленагрузки (ОПСС) и ЧСС. Нами также была выявлена сильная корреляционная связь между Ea и ОПСС, корректированным по ЧСС (r=0,91; p<0,0001). По-видимому, стоит с осторожностью относиться к Ea как к показателю, определяющему истинную посленагрузку на ЛЖ. Возможно, именно с этим связано отсутствие прогностической ценности Ea в отношении течения аритмии.

Мы использовали также показатели левожелудочкового эластанса, нормализованные к преднагрузке, посленагрузке и ремоделированию (с учетом КДО и массы миокарда ЛЖ). При анализе эффективности антиаритмических препаратов было установлено, что у пациентов с ФП и неполным антиаритмическим эффектом левожелудочковый эластанс, корректированный по посленагрузке (Ees×ММЛЖ), был выше (p=0,004), а общий артериальный комплаенс достоверно ниже (p=0,04), чем у больных с отсутствием рецидивов ФП за трехмесячный период наблюдения. Однако при многофакторном регрессионном анализе данные показатели не имели прогностической ценности.

Заключение

У пациентов с рецидивирующей ФП, ХСН-сФВ и стабильной ИБС более высокая скорость глобальной деформации ЛП в фазу сокращения ассоциирована с лучшим антиаритмическим эффектом. Амиодарон и соталол в равной степени улучшали скорость глобальной деформации ЛП в фазу сокращения, что обеспечило сопоставимый антиаритмический эффект. Вместе с

этим амиодарон оказывал более благоприятное действие на структурные параметры ЛП, что, вероятно, связано с более выраженным улучшением функциональных параметров ЛЖ в виде уменьшения диастолической дисфункции ЛЖ и увеличения глобальной продольной деформации ЛЖ. При подтверждении полученных данных в более крупных исследованиях применение амиодарона может оказаться более предпочтительным у данной группы больных. Корректированный левожелудочковый эластанс и общий артериальный комплаенс не имеют прогностической ценности в отношении рецидивов ФП у пациентов с ХСН-сФВ.

1. Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В., и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. Сердеч недостат 2006;7:112-5.
2. Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. N Engl J Med 1982;306(17): 1018-22.
3. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, Cleland JG. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. Eur Heart J 2000;21(8):614-32.
4. Poortvliet R, de Craen A, Gussekloo J, de Ruijter W. Increase in N-terminal probrain natriuretic peptide levels, renal function and cardiac disease in the oldest old. Age Ageing 2015;44(5):841-7.
5. Neumann T, Vollmer A, Schaffner T, Hess OM, Heusch G. Diastolic dysfunction and collagen structure in canine pacing-induced heart failure. J Mol Cell Cardiol 1999;31(1):179-92.
6. Sanderson JE, Yip GW. Heart failure with a normal ejection fraction. BMJ 2009;338:b52.
7. Ishihara H, Yokota M, Sobue T, Saito H. Relation between ventriculoarterial coupling and myocardial energetics in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1994;23(2):406-16.
8. Шаваров А.А., Юсупов А.А., Киякбаев Г.К., и др. Структурно-функциональное ремоделирование левого предсердия и индекс риска развития тромбоэмболических осложнений у больных с рецидивирующей фибрилляцией предсердий. Кардиология 2015;55(11):37-44.
9. Kelly RP, Ting C-T, Yang T-M, et al. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. Circulation 1992;86:513e21.
10. Najjar SS, Schulman SP, Gerstenblith G, et al. Age and gender affect ventricular-vascular coupling during aerobic exercise. J Am Coll Cardiol 2004;44:611e17.
11. Yip GW, Shang Q, Tam LS, et al. Disease chronicity and activity predict subclinical left ventricular systolic dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus. Heart 2009;95:980e7.
12. Borlaug BA, Melenovsky V, Redfield MM, et al. Impact of arterial load and loading sequence on left ventricular tissue velocities in humans. J Am Coll Cardiol 2007;50(16):1570-7.
13. Bursi F,Weston SA, Redfield MM, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. JAMA 2006;296:2209-16.
14. Andrea R, Falces C, Sanchis L, et al. Diagnostico de la insuficiencia cardiaca con fraccion de eyeccion preservada o reducida mediante una consulta de alta resolucion. Aten Primaria 2013;45:184-92.
15. Yip G, Wang M, Zhang Y, et al. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition. Heart 2002;87:121-5.
16. Vinereanu D, Nicolaides E, Tweddel AC, Fraser AG. 'Pure' diastolic dysfunction is associated with long-axis systolic dysfunction. Implications for the diagnosis and classification of heart failure. Eur J Heart Fail 2005;7:820-8.
17. 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.
18. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. J Am Coll Cardiol 2007;49:198-207.
19. Fung JW, Sanderson JE, Yip GW, et al. Impact of atrial fibrillation in heart failure with normal ejection fraction: a clinical and echocardiographic study. J Card Fail 2007;13:649-55.
20. Ammar A, Wong M, Singh BN. Divergent effects of chronic amiodarone administration on systolic and diastolic function in patients with heart disease. Am J Cardiol 1995;7:465-9.
21. 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.
22. Ashikaga K, Kobayashi N, Kimura M, 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;536:148-53.
23. 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.
24. Gupta DK, Shah AM, Giugliano RP, et al. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48. Eur Heart J 2014;35:1457-65.
25. Tan TC, Koutsogeorgis ID, Grapsa J, et al. Left atrium and the imaging of atrial fibrosis: catch it if you can! Eur J Clin Invest 2014;44:872-81.
26. Segers P, Stergiopulos N, Westerhof N. Relation of effective arterial elastance to arterial system properties. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002; 282(3):H1041-H1046.
27. Chemla D, Antony I, Lecarpentier Y, Nitenberg A. Contribution of systemic vascular resistance and total arterial compliance to effective arterial elastance in humans. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 285(2):H614-20.
28. Chen CH, Nakayama M, Nevo E, et al. Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. J Am Coll Cardiol 1998;32(5):1221-27.
29. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. Heart Fail Clin 2008;4(1):23-36.
30. Kawaguchi M, Hay I, Fetics B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. Circulation 2003;107:714-20.
31. Chirinos JA, Segers P. Noninvasive evaluation of left ventricular afterload: part 1: pressure and flow measurements and basic principles of wave conduction and reflection. Hypertension 2010;56(4):555-62.
32. Chirinos JA, Segers P. Noninvasive evaluation of left ventricular afterload: part 2: arterial pressure-flow and pressure-volume relations in humans. Hypertension 2010;56(4):563-70.
33. Chirinos JA, Rietzschel ER, Shiva-Kumar P, et al. Effective arterial elastance is insensitive to pulsatile arterial load. Hypertension 2014;64(5):1022-26.
34. Segers P, Stergiopulos N, Westerhof N. Relation of effective arterial elastance to arterial system properties. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002;282:H1041-46.

Left atrial remodeling and ventricular-arterial coupling in patients with atrial fibrillation: effects of amiodarone and sotalol

A.A. Shavarov, E.V. Kokhan, G.K. Kyakbaev

Aim. To compare the effects of amiodarone and sotalol on echocardiographic parameters in patients with recurrent atrial fibrillation (AF) and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and to evaluate the predictive value of echocardiographic and ventricular-arterial coupling (VAC) parameters for recurrence of AF.

Material and methods. Sixty patients (45% male, mean age of 65 [61; 72] years) with recurrent AF, HFpEF (NYHA I-II) and stable coronary artery disease (CAD) were enrolled in the open randomized trial and were treated with amiodarone (A) 200 mg + metoprolol 50 mg daily (n=30) or sotalol (S) 160 mg daily (n=30). Baseline clinical characteristics and concomitant therapy were comparable in the two groups. Echocardiography was performed at baseline and after 3 months.

Results. Left atrial (LA) size, left ventricular (LV) global longitudinal strain and diastolic function improved significantly in the A group. However, LA global strain rate (GSR) during LA filling increased more significantly in the S group. All other parameters changed similarly in the both groups. Eal was inversely correlated with LA size, end-diastolic volume (EDV) and LA global strain during the contractile phase. Total arterial compliance was inversely correlated with AF duration and AF recurrences within 3 months. According to stepwise multiple regression analysis LA GSR during the contractile phase was the only independent parameter associated with the efficacy of antiarrhythmic therapy (β=0.38, p=0.04).

Conclusion. A and S had comparable antiarrhythmic effect, but A improved LA size, LV global longitudinal strain and diastolic function more significantly than S in patients with recurrent AF, HFpEF and stable CAD.

Key words. *Atrial fibrillation, heart failure, ventricular-arterial coupling, left atrium dysfunction.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (4), 24-29.

Фармакокинетические свойства и биоэквивалентность препаратов метилдопы: результаты открытого рандомизированного двухэтапного перекрестного исследования с однократным приемом

А.Л. Хохлов[1,2], Л.Н. Шитов[1,2], M. Ryska[3], Ю.А. Джурко[2], V. Kubeš[3], В.Н. Шабров[1,2], А.Е. Мирошников[1], Е.В. Корнева[4], А.В. Демчинская[4], А.М. Шитова[2,5], А.А. Хохлов[1], И.Е. Шохин[6], Е.Г. Лилеева[1]

[1]ГБОУ ВПО "Ярославский государственный медицинский университет" Минздрава РФ, Ярославль,
[2]ООО "Квинта-Аналитика Ярославль", Ярославль, [3]QUINTA-ANALYTICA s.r.o., Прага, Чешская республика,
[4]АО "Р-Фарм", Москва, [5]ГОУ ВПО "Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова" Минобрнауки РФ, Ярославль
[6]ФГБУН "Научный центр биомедицинских технологий" ФМБА РФ

Цель. Изучение биоэквивалентности тестируемого (Метилдопа, ЗАО "Р-Фарм", Россия) и референтного (Допегит®, ОАО "Фармацевтический завод ЭГИС", Венгрия) препаратов метилдопы.

Материал и методы. В открытое рандомизированное перекрестное исследование с двумя периодами, двумя последовательностями и отмывочным периодом 7 дней были включены 24 здоровых добровольца. Образцы крови брали в течение 24 ч после приема препарата. Предварительно сравнивали кинетику растворения лекарственных форм в 3 средах с количественным определением метилдопы методом УФ-спектрофотометрии. Концентрацию метилдопы в образцах плазмы крови измеряли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемным масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС/МС). Аналитическая методика была валидирована по параметрам, регламентированным действующими рекомендациями. Использовали дейтерированный внутренний стандарт. Учитывая нестабильность метилдопы в плазме крови, была разработана методика стабилизации (внесение аскорбиновой кислоты в плазму крови на этапе отбора образцов в клиническом центре). Для оценки биоэквивалентности рассчитывали 90% доверительные интервалы для параметров AUC, C_{max} и C_{max}/AUC с использованием дисперсионного анализа (ANOVA) логарифмически преобразованных данных.

Результаты. Высвобождение действующего вещества из тестируемого и референтного препаратов было эквивалентным. Разработанная биоаналитическая методика позволяла получить данные, удовлетворяющие всем критериям приемлемости, для концентраций метилдопы в плазме в диапазоне от 0,020 до 3,000 мкг/мл. Значения AUC_{0-t} тестируемого и референтного препаратов составили (среднее±стандартное отклонение) 6,219±3,080 и 6,385±2,153 мкг×ч/мл, соответственно, $AUC_{0-\infty}$ – 6,436±3,181 и 6,529±2,187 мкг×ч/мл, C_{max} –1,227±0,601 и 1,233±0,419 мкг/мл, C_{max}/AUC_{0-t} – 0,2019±0,0377 и 0,1978 ±0,0372 $ч^{-1}$. Медианы T_{max} тестируемого и референтного препаратов совпали и были равны 3,00 ч. Ни по одному из параметров фармакокинетики между препаратами не было выявлено статистически значимых различий. Точечные оценки и границы 90% доверительных интервалов для индивидуальных отношений фармакокинетических параметров тестируемого и референтного препаратов составили для AUC_{0-t} – 92,93% (80,69–107,03%), для C_{max} – 94,89% (80,88–111,34%), для C_{max}/AUC_{0-t} – 102,11% (93,95–110,98%), что соответствует допустимым диапазонам границ доверительных интервалов (80,00–125,00%) Коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности для AUC_{0-t}, C_{max} и C_{max}/AUC_{0-t} составили 29,08%, 33,10% и 16,92%, соответственно. Коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности C_{max} превышал 30% и соответствовал уровню высоковариабельных препаратов.

Заключение. Тестируемый и референтный препараты характеризуются высокой степенью сходства показателей фармакокинетики и являются биоэквивалентными.

Ключевые слова. *Метилдопа, биоэквивалентность, фармакокинетика, артериальная гипертония.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (4), 30-35.

Метилдопа (3-гидрокси-α-метил-L-тирозин) – это антигипертензивный препарат центрального действия, действие которого опосредуется активным метаболитом α-метилнорадреналином, образующимся после проникновения действующего вещества через гематоэнцефалический барьер. α-Метилнорадреналин стимулирует центральные α_2-адренорецепторы, вызывая торможение симпатической импульсации и снижение АД. Метилдопа является одним из препаратов выбора для лечения артериальной гипертонии у беременных. Применение метилдопы во время беременности позволяет предупредить развитие сердечно-сосудистых осложнений и улучшить ближайший и отдаленный прогноз для матери и ребенка.

Метилдопа плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта; биодоступность при пероральном приеме в

среднем составляет 25% и может варьироваться в широких пределах (от 8 до 62%) [1]. По биофармацевтической классификации (Biopharmaceutics Classification System, BCS) метилдопа относится к классу III, поскольку для данного вещества характерны высокая растворимость и низкая проницаемость (низкая эффективность проникновения через мембраны энтероцитов) [2]. Указанные особенности биофармацевтических свойств метилдопы предъявляют повышенные требования к методологии исследования биоэквивалентности препаратов, содержащих рассматриваемое вещество. Вместе с тем, имеется лишь небольшое количество публикаций, в которых описаны методы измерения концентраций метилдопы в исследованиях сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности [3,4].

Целью исследования было изучение биоэквивалентности тестируемого (Метилдопа, ЗАО "Р-Фарм", Россия) и референтного (Допегит®, ОАО "Фармацевтический завод ЭГИС", Венгрия) препаратов метилдопы.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (ВМА) и отраженными в национальном стандарте Российской Федерации ГОСТ Р52379-2005 "Надлежащая клиническая практика", а также основными принципами проведения исследований фармакокинетики и биоэквивалентности [5-7].

Сравнительный тест кинетики растворения. Предварительно была сопоставлена кинетика растворения тестируемого и референтного препаратов с целью установления сопоставимости характера высвобождения действующего вещества и выбора соответствующих серий для исследований *in vivo*. Использовали прибор для теста "Растворение" Agilent Technologies 708-DS Dissolution Apparatus (США) и УФ-спектрофотометр ПЭ-5400УФ, ПРОМЭКОЛАБ (Россия). Среды растворения: 0,2% раствор натрия хлорида в 0.1 М растворе хлористоводородной кислоты pH 1.2, ацетатный буферный раствор pH 4.5, фосфатный буферный раствор pH 6.8. Объем среды растворения – 900 мл. Точки взятия проб: 10, 30, 50, 90, 130 мин. Исследование проводили при скорости вращения лопастной мешалки 50 оборотов в минуту и температуре 37,0±0,5°С.

Критерии включения и невключения добровольцев в исследование. Исследование биоэквивалентности проводилось в одном клиническом центре на базе Клинической больницы №2 Ярославской области. В исследование были включены 24 здоровых добровольца мужского и женского пола, проживающих в Российской Федерации. Критерии включения: возраст 18-45 лет, индекс массы тела от 18,5 до 30,0 кг/м^2 при массе тела более 45 кг, способность выполнять требования протокола исследования, в том числе адекватные меры контрацепции. Критерии невключения: отягощенный аллергологический анамнез, гиперчувствительность к метилдопе или другим веществам, входящим в состав препарата, депрессия и/или прием любых антидепрессантов в течение последних 6 месяцев, прием ингибиторов моноаминооксидазы, заболевания сердечно-сосудистой, бронхолегочной, нейроэндокринной, иммунной систем, желудочно-кишечного тракта, печени, почек, крови, острые инфекционные заболевания в течение 4 недель до включения в исследование, прием любых лекарственных препаратов в течение 2 недель до начала исследования, прием веществ, существенно влияющих на активность микросомальных ферментов печени, гемодинамику и функцию пищеварительной системы за последние 2 месяца, наличие на скрининге отклонений от норм показателей инструментальных и лабораторных методов исследования, потеря более 450 мл крови менее чем за 2 месяца до начала исследования, чрезмерное употребление алкоголя, злоупотребление кофеин-содержащими продуктами, прием пищи и напитков, содержащих грейпфрут, особая диета и образ жизни, курение более 10 сигарет в день, положительные тесты на беременность, алкоголь, наркотические и лекарственные вещества.

Дизайн исследования. Выполнено открытое рандомизированное перекрестное двухэтапное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности. Добровольцы были рандомизированы на две группы в зависимости от последовательности приема препаратов (TR или RT, где T – тестируемый препарат Метилдопа, таблетки по 250 мг, ЗАО "Р-Фарм", Россия; R – референтный препарат Допегит®, таблетки по 250 мг, ОАО "Фармацевтический завод ЭГИС", Венгрия). Добровольцев госпитализировали на 36 часов вечером, накануне приема препарата. Они принимали препараты натощак, запивая 200 мл воды. Добровольцы не принимали какие-либо жидкости, включая воду, в течение 1 ч до и после приема препарата и получали стандартный завтрак через 4 ч, обед – через 6 ч, ужин – через 10 ч после приема препаратов. Во время исследования не допускался прием каких-либо лекарственных препаратов, кроме исследуемых. Из рациона питания были исключены грейпфруты или родственные им цитрусовые, алкоголь, продукты и напитки, содержащие кофеин и/или ксантины, жирная и жареная пища.

Оценка переносимости. На протяжении всего исследования оценивали общее состояние добровольцев, проводили физическое обследование, измерение АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и температуры тела, общий и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, ЭКГ в 12 отведениях, а также регистрировали нежелательные явления.

Взятие образцов. Образцы крови отбирали у каждого добровольца в объеме 6 мл в предварительно маркированные вакуумные центрифужные пробирки, содержащие ЭДТА в качестве антикоагулянта. В вену предплечья устанавливали постоянный катетер на 24 ч после приема препарата. После каждого взятия крови катетер промывали 0,5 мл гепаринизированного физиологического раствора (500 МЕ на 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида) во избежание тромбирования. Начиная со второго взятия крови, во избежание попадания гепарина в порцию крови, поступающую в вакутейнер, предварительно удаляли из катетера 1 мл крови. Катетер удаляли через 24 часа после приема препарата. Образцы крови отбирали в следующих точках: 0 (до приема препарата), через 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 1 ч 15 мин, 1 ч 30 мин, 1 ч 45 мин, 2 ч, 2 ч 15 мин, 2 ч 30 мин, 3 ч, 4 ч, 6 ч, 9 ч, 12 ч, 18 ч, 24 ч после приема препарата. После взятия крови пробирки немедленно помещали в ледяную баню и направляли на центрифугирование; время от взятия крови до начала центрифугирования составляло не более 15 минут. Центрифугирование проводили в течение 10 минут при температуре 4°С со скоростью 3000 оборотов в минуту. Плазму объемом 1,0 мл переносили в предварительно подготовленные криопробирки с добавлением стабилизатора – 0,2 мл раствора аскорбиновой кислоты в концентрации 50 мг/мл (сведения о необходимости стабилизации метилдопы представлены в разделе

“Результаты валидации аналитической методики”). Плазму перемешивали со стабилизатором и немедленно замораживали на сухом льду; в дальнейшем замороженные образцы плазмы хранили при температуре не выше −20°С до проведения анализа.

Разработка и валидация биоаналитической методики. Концентрацию метилдопы измеряли методом ВЭЖХ-МС/МС с использованием жидкостного хроматографа LC-20 (Shimadzu Corporation, Япония) и трехквадрупольного масс-спектрометрического детектора LCMS-8050 (Shimadzu Corporation, Япония). Подготовку проб осуществляли методом осаждения белка раствором внутреннего стандарта (метилдопа-D3) в ацетонитриле с добавлением 1% муравьиной кислоты (к 100 мкл плазмы добавляли 400 мкл раствора внутреннего стандарта) с последующим центрифугированием при скорости 3500 оборотов в минуту. 8 мкл надосадочной жидкости вводили в хроматографическую систему. Условия хроматографирования: предколонка Luna 5u Phenyl-Hexyl, 50×3,0 мм, Phenomenex, колонка Synergi 4u Fusion − RP 80A, 150×3,0 мм, Phenomenex, постоянный состав подвижной фазы (метанол, вода ультрачистая, 80 мМ формиат аммония). Детектирование осуществлялось в режиме положительных ионов с использованием сдвоенной системы ионизации DUIS-ESI, сочетающей ионизацию в электроспрее и химическую ионизацию при атмосферном давлении. В качестве внутреннего стандарта использовали дейтерированную метилдопу (метилдопа-D3). Для аналита был выбран MRM-переход 211,95→138,90 m/z, для внутреннего стандарта − 214,95→169,00 m/z.

Валидация выполнена в соответствии с руководством EMA “Guideline on bioanalitical method validation” (2011) по следующим параметрам: селективность, линейность, нижний предел количественного определения, правильность и прецизионность, эффект матрицы, степень извлечения, эффект переноса предыдущей пробы, тест на допустимость разведения, стабильность.

Оценка фармакокинетических параметров и статистический анализ. Вычисление фармакокинетических параметров и статистический анализ выполняли с помощью статических пакетов Rv. 3.2.1, модуль Bear (Lee, Hsin-yaandLee, Yung-jin (2014), Data Analysis Tool for Average Bioequivalence and Bioavailability R package version 2.6.4) и StatSoft STATISTICA v.12. Рассчитывали следующие фармакокинетические параметры: C_{max} максимальное измеренное значение концентрации лекарственного средства (ЛС) в плазме крови; T_{max} − время достижения максимальной концентрации ЛС в плазме крови; AUC_{0-t} − площадь под фармакокинетической кривой “концентрация-время” от нуля до последнего отбора крови, при котором концентрация препарата равна или выше нижнего предела количественного определения; $AUC_{0-\infty}$ − площадь под фармакокинетической кривой от нуля до бесконечности; $AUC_{0-t}/AUC_{0-\infty}$; C_{max}/AUC − относительная скорость всасывания; λz − константа скорости терминальной элиминации; $T_{½}$ − период полувыведения ЛС; MRT − среднее время удержания ЛС в крови (среднее резидентное время). Предполагали лог-нормальное распределение параметров AUC, C_{max} и C_{max}/AUC и нормальное распределение остальных параметров за исключением T_{max}. При лог-нормальном распределении средние значения параметров фармакокинетики исследуемого и референтного препарата сравнивают с помощью мультипликативной модели, а доверительные интервалы строятся для отношений соответствующих средних значений. После логарифмического преобразования эти показатели анализируются с помощью дисперсионного анализа (ANOVA; параметрический метод). Дисперсионный анализ применяли для проверки гипотез о статистической значимости вклада различных факторов (различия между препаратами, различия между испытуемыми, последовательность приема препаратов, этапы исследования) в наблюдаемую вариабельность. Полученная с помощью дисперсионного анализа оценка остаточной вариации используется при расчете доверительного интервала для отношения средних значений соответствующего параметра. Процедура статистического сравнения состоит в вычислении параметрических двусторонних 90% доверительных интервалов для отношений соответствующих средних значений для исследуемого препарата и препарата сравнения. Препараты считают биоэквивалентными, если границы оцененного доверительного интервала для AUC_{0-t}, C_{max} и C_{max}/AUC_{0-t} находятся в пределах 80,00−125,00%.

Результаты

Сравнительный тест кинетики растворения. Кинетика растворения исследуемых лекарственных средств была признана эквивалентной в среде 0,2% раствора натрия хлорида в 0.1 М растворе хлористоводородной кислоты pH 1.2 и ацетатного буферного раствора pH 4.5 на основании расчета факторов сходимости, значения которых составили 66,01 и 58,36 соответственно. В среде фосфатного буферного раствора pH 6.8 данные не учитывали в связи с частичной деградацией метилдопы (визуально проявляется изменением цвета раствора).

Результаты валидации аналитической методики. Нижний предел количественного определения метилдопы в плазме составил 0,020 мкг/мл. Наблюдалась линейная зависимость отношения отклика аналита к отклику внутреннего стандарта от концентрации аналита в целевом диапазоне концентраций от 0,020 до 3,000 мкг/мл плазмы. При предварительных испытаниях стабильности аналита в плазме крови была выявлена значимая деградация метилдопы. Для предотвращения изменения концентрации метилдопы после отбора образцов в плазму добавляли аскорбиновую кислоту в качестве стабилизатора с антиоксидантными свойствами. Добавление к 1 мл плазмы 0,2 мл раствора аскорбиновой кислоты в концентрации 50 мг/мл позволило полностью стабилизировать содержание метилдопы в условиях хранения и проведения аналитических процедур. Все валидационные тесты были выполнены на плазме с добавлением стабилизатора. Разработанная методика имеет высокую селективность: на хроматограммах бланковой плазмы (6 образцов из независимых источников, включая гемолизированную и гиперлипидемическую плазму) отсутствовали пики с временем удерживания, характерным для аналита и внутреннего стандарта. В тестах на правильность и прецизионность были использованы образцы контроля качества (QC) в концентрациях 0,020 (LLOQ), 0,060 (L), 0,300, 1,200 (M), 2,400 (H) и 3,000 (ULOQ) мкг/мл. Все полученные результаты удовлетворяли критериям приемлемости (прецизионность на уровне CV⩽20,00% и правильность 80,00−120,00% для LLOQ; прецизионность на уровне CV⩽15,00% и правильность 85,00−115,00% для других концентраций). Степень извлечения аналита составила 63,49% и 62,40% при низкой и высокой концентрациях,

ТАБЛИЦА 1. Результаты сравнения фармакокинетических параметров тестируемого и референтного препаратов (M±SD)

Параметры	T	R	p*
C_{max}, мкг/мл	1,227±0,601	1,233±0,419	0,952
AUC_{0-t}, мкг×ч/мл	6,219±3,080	6,385±2,153	0,740
$AUC_{0-\infty}$, мкг×ч/мл	6,436±3,181	6,529±2,187	0,997
C_{max}/AUC_{0-t}, $ч^{-1}$	0,2019±0,0377	0,1978 ±0,0372	0,663
λz, $ч^{-1}$	0,22943±0,10984	0,20651±0,10709	0,127
$T_{½}$, ч	3,89±2,13	4,45±2,37	0,056
MRT, ч	4,97±0,77	4,98±0,76	1,000
T_{max}	3,00	3,00	0,467**

Примечание: *t-критерий для связанных выборок, ** критерий знаковых рангов Уилкоксона

соответственно. Использование дейтерированного внутреннего стандарта позволило нивелировать влияние компонентов биологической матрицы на эффективность ионизации аналита: нормализованный матричный фактор (NMF) составил 1.010 и 1.018 при низкой и высокой концентрациях, соответственно, а коэффициенты вариации NMF – 0,40% и 1,24%, что удовлетворяет критерию приемлемости (CV⩽15,00%). Была продемонстрирована стабильность аналита (средняя концентрация в диапазоне 85,00–115,00% номинального значения) в растворах (не менее 17 дней при температуре 2–8°C), образцах плазмы, стабилизированных аскорбиновой кислотой, как описано выше (не менее 24 ч при комнатной температуре, не менее 29 дней в замороженном состоянии при температуре не выше –20°C, а также после 3 циклов замораживания – таяния с интервалом не менее 12 ч), в цельной крови (20 минут на ледяной бане с последующим хранением в течение 40 минут при комнатной температуре), в подготовленных образцах в пробоотборнике (не менее 48 ч).

Характеристика исследуемой популяции. В популяцию анализа фармакокинетики были включены 24 здоровых добровольца (средний возраст – 25,8±7,1 лет, рост – 171,5±9,4 см, масса тела – 68,1±10,5 кг, индекс массы тела 23,3±2,8 кг/м^2), в том числе 13 женщин и 11 мужчин европеоидной расы.

Оценка переносимости. Переносимость препаратов была удовлетворительной. Большинство нежелательных явлений были вызваны фармакодинамическими эффектами исследуемых препаратов и описаны в инструкции по медицинскому применению. Регистрация нежелательных явлений выполнялась в строгом соответствии с международными рекомендациями [8,9]. Частота и спектр нежелательных явлений были сопоставимыми после приема исследуемого препарата и препарата сравнения. В ходе исследования было отмечено 23 нежелательных явления, 22 из которых были связаны с отклонением от нормальных значений АД и ЧСС. После приема препарата Метилдопа зарегистрировали 12 нежелательных явлений, после приема препарата Допегит® – 11. Определенная связь нежелательных явлений с приемом препарата Метилдопа была установлена в 63,6% случаев, препарата Допегит® – в 75,0%.

Анализ образцов плазмы. Аналитическая часть исследования была выполнена в течение 15 дней после завершения клинической части. По результатам валидации была доказана стабильность метилдопы в течение указанного периода времени. Образцы плазмы анаизировали в виде 24 серий, включавших бланковый образец, 9 калибровочных образцов, 6 образцов контроля качества (низкой, средней и высокой концентрации в двух повторах) и образцы от одного добровольца с обоих этапов. Результаты всех аналитических серий удовлетворяли критериям приемлемости. Для оценки воспроизводимости и стабильности аналитической методики на реальных образцах было выполнено повторное исследование ранее проанализированных образцов (Incurred Sample Reanalysis, ISR-тест). Всего на повторное исследование было отобрано 96 образцов, что составляет 11,1% от общего их количества. Результаты показали воспроизводимость аналитической методики на уровне 100%.

Оценка фармакокинетических параметров и статистический анализ. Результаты оценки фармакокинетических параметров тестируемого и референтного препаратов позволяют констатировать высокую степень их сходства (табл. 1). Ни по одному параметру не было выявлено статистически значимых различий (p>0,05 во всех случаях). Усредненные профили фармакокинетических кривых, представленные на рис. 1, демонстри-

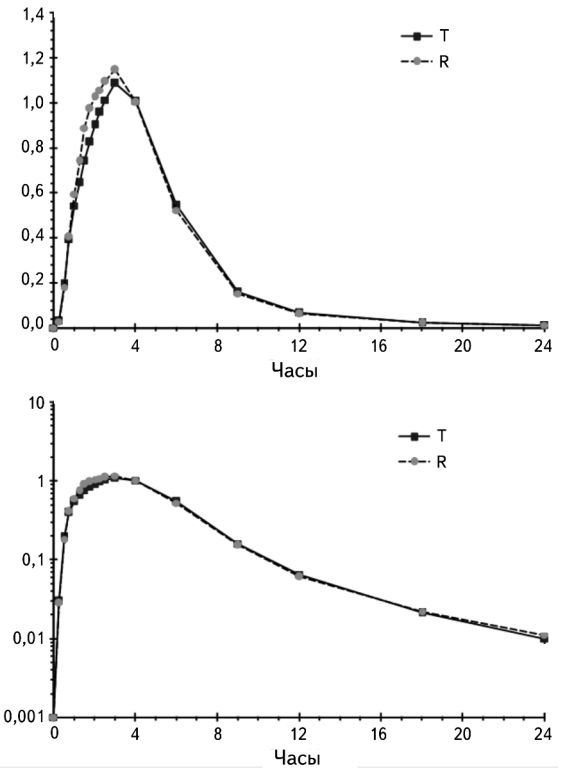


Рис. 1. Усредненные фармакокинетические профили концентрации метилдопы в плазме крови добровольцев (M±SD) после однократного приема тестируемого (T) препарата Метилдопа и референтного (R) препарата Допегит® в линейных и полулогарифмических координатах

ТАБЛИЦА 2. 90% доверительные интервалы отношения средних значений (%) фармакокинетических параметров, характеризующих биодоступность метилдопы

Параметр	Отношение средних значений, %	90% доверительные интервалы	Биоэквивалентность	Коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности, %
AUC_{0-t}	92,93	80,69-107,03	ДА	29,08
C_{max}	94,89	80,88-111,34	ДА	33,10
C_{max}/AUC_{0-t}	102,11	93,95-110,98	ДА	16,92

руют близкие значения концентраций метилдопы при приеме тестируемого и референтного препаратов.

Результаты дисперсионного анализа показали, что единственным фактором, который вносил значимый вклад в вариабельность параметров AUC_{0-t} и C_{max}, являются испытуемые (соответствующие значения p были равны 0,002 и 0,027). Вклад остальных факторов (препарат, этап, последовательность) оказался статистически незначимым (p>0,05).

Границы 90% доверительных интервалов для всех фармакокинетических параметров, характеризующих биодоступность метилдопы, соответствовали нормативным требованиям, что позволяет констатировать биоэквивалентность сравниваемых препаратов (табл. 2).

Обсуждение

Как было отмечено выше, метилдопа является одним из лекарственных веществ, предъявляющих особые требования к методологии фармакокинетического исследования. Это связано с особенностями физико-химических и биофармацевтических свойств метилдопы. Наличие в молекуле ЛС двух фенольных гидроксилов делает ее неустойчивой в отношении окислительных процессов. Низкая биодоступность, связанная с плохой проницаемостью мембран энтероцитов для молекул метилдопы, является одним из факторов, усложняющих создание воспроизведенных препаратов, характеризующихся фармакокинетической эквивалентностью по отношению к оригинальному препарату. Выполненное исследование демонстрирует важное значение организационных аспектов исследования биоэквивалентности, а именно взаимосвязь клинического и биоаналитического этапов: методика стабилизации метилдопы в образцах плазмы была разработана и валидирована на предварительном этапе и в дальнейшем успешно применена при отборе проб в ходе клинической части исследования.

Публикации, посвященные изучению фармакокинетики метилдопы, достаточно малочисленны. Значения фармакокинетических параметров метилдопы, полученные в выполненном исследовании, близки к таковым препарата Допегит®, установленным в исследовании K. Rónа и соавт. [10]. В то же время H. Valizadeh и соавт. при изучении аналогичной дозировки метилдопы наблюдали более низкие показатели C_{max} и AUC и более высокие значения $T_{½}$ [11]. Отмеченные различия могут быть связаны с различиями характеристик лекарственных форм, принимаемых добровольцами, особенностями испытуемых и биоаналитической методологии.

Также следует отметить различия показателей интрасубъектной вариабельности фармакокинетических параметров метилдопы в нашем исследовании и работах других авторов. Настоящее исследование демонстрирует достаточно высокий уровень интрасубъектной вариабельности основных фармакокинетических параметров метилдопы: коэффициенты вариации составили 33,01%, 29,08% и 16,92% для AUC_{0-t}, C_{max} и C_{max}/AUC_{0-t}, соответственно; коэффициент вариации для C_{max} превышал 30% и соответствовал уровню высоковариабельного ЛС. H. Valizadeh и соавт. показали более низкую интрасубъектную вариабельность метилдопы (15,37% и 12,54% для C_{max} и AUC_{0-t}, соответственно) [11], в то время как в исследовании K. Rónа и соавт. интраиндивидуальная вариабельность была существенно выше (40,06% и 34,85% для C_{max} и AUC_{0-t}, соответственно) [10]. При этом следует отметить, что интрасубъектная вариабельность в нашем исследовании не была связана с препаратами и применяемой биоаналитической методологией. Об этом свидетельствуют результаты процедуры ANOVA, показавшие, что единственным фактором, вносившим значимый вклад в наблюдаемую вариабельность параметров AUC_{0-t} и C_{max}, являются испытуемые, в то время как вклад других факторов (препарат, этап и последовательность) оказался статистически незначимым (p>0,05). Точность, воспроизводимость и стабильность результатов аналитической методики были показаны на этапе валидации и при выполнении ISR-теста.

Заключение

Тестируемый препарат Метилдопа (таблетки по 250 мг, ЗАО "Р-Фарм", Россия) и референтный препарат Допегит® (таблетки по 250 мг, ОАО "Фармацевтический завод ЭГИС", Венгрия) характеризуются высокой степенью сходства показателей фармакокинетики и являются биоэквивалентными. Представленные результаты демонстрирует успешное решение методологических проблем, связанных с особенностями свойств метилдопы. Разработанные подходы могут также успешно применяться при исследовании других лекарственных средств, имеющих подобные физико-химические и биофармацевтические характеристики.

1. Myhre E, Rugstad HE, Hansen T. Clinical pharmacokinetics of methyldopa. Clin Pharmacokinet 1982; 3: 221-33.
2. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for the WHO Model List of Essential Medicinesimmediate release, solid oral dosage forms. WHO 2005.
3. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. Pharmaceutical Press 2011;4:2471.
4. Oliveira CH, Barrientos-Astigarraga RE, Sucupira M, Graudenz GS, Muscará MN, De NG. Quantification of methyldopa in human plasma by high-performance liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry application to a bioequivalence study. J Chromatogr Analyt Technol Biomed Life Sci 2002;2:

341-8.
5. Guidelineonbioanalitical method validation. EMEA 2011.
6. Khokhlov AL, Lileeva EG, Sinitsina OA, Speshilova SA, Demarina SM, Shitov LN. The problems of undertaking bioanalytical part of bioequivalence studies of medicines in Russia. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics 2014; 1: 37-43.
7. Shader R. Pharmacokinetics: The View From Clinical Therapeutics. Clinical Therapeutics 2015; 2: 268-9.
8. Khokhlov AL, Yavorski AN, Ignatiev VS, Sinitsyna OA, Stepanov IO, Voronina EA, Melnikova YuE. Culture of safe drug therapy. Yaroslavl 2011; 156.
9. Levy R, Pillai L, Burnett B, Khokhlov A, Kopenkin S, Bart B, Ermolova T, Mazurov V, Kantemirova R, Bell M, Caldron P. Efficacy and safety of flavocoxid compared with naproxen in subjects with osteoarthritis of the knee — a subset analysis. Advances in Therapy 2010; 12: 953-962.
10. Róna K, Ary K, Renczes G, Gachályi B, Grézal GY, Drabant S, Klebovich I. Comparative bioavailability of alpha-methyldopa normal and film tablet formulations after single oral administration in healthy volunteers. Eur J Drug MetabPharmacokinet 2001; 26: 25-30.
11. Valizadeh H, Nemati M, Hallaj-Nezhadi S, Ansarin M, Zakeri-Milani P. Single dose bioequivalence study of a alpha-methyldopa tablet formulations using a modified HPLC method. Arzneimittelforschung 2010; 10: 607-611.
12. Moreno-Arza I, Ochoa D, Román M, Cabaleiro T, Abad-Santos F. Utility of pilot studies for prediction of bioequivalence ratio and intrasubject variability. Clinical Therapeutics 2015;8:149.

The pharmacokinetic properties and bioequivalence of methyldopa formulations: results of an open-label, randomized, two-period, crossover, single-dose study

A.L. Khokhlov, L.N. Shitov, M. Ryska, Y.A. Dzhurko, V. Kubeš, V.N. Shabrov, A.E. Miroshnikov, E.V. Korneva, A.V. Demchinskaya, A.M. Shitova, A.A. Khokhlov, I.E. Shokhin, E.G. Lileeva

Aim. Comparative assessment of the pharmacokinetic properties and bioequivalence (BE) of two methyldopa formulations.

Material and methods. BE of Methyldopa (250 mg tablets, R-Pharm CJSC, Russia — investigational medicinal product) and Dopegyt® (250 mg tablets, EGIS Pharmaceuticals PLC, Hungary — reference product) were studied in 24 healthy volunteers (13 women and 11 men, caucasian) in an open-label, randomized, crossover, two-period, two-sequence trial with 7-day washout period. A comparative dissolution test was carried out in advance in 3 media, including quantitative determination of methyldopa by UV spectrophotometry. The release patterns of the active ingredient from the test and reference products were equivalent. Methyldopa concentrations in plasma were measured by validated method of high-performance liquid chromatography — tandem mass spectrometry, using the deuterated internal standard. The validation method yields data meeting all acceptance criteria for the plasma methyldopa concentration range of 0.020 — 3.000 μg/mL. Stabilization of plasma samples was developed and involved addition of ascorbic acid to the plasma during the sampling procedure at the study site. The BE assessment involved calculation of 90 % confidence intervals for AUC, C_{max}, and C_{max}/AUC using analysis of variance (ANOVA) of log-transformed data within a range of 80.00 — 125.00 %.

Results. No statistically significant differences were observed between the two drugs. The point estimates and 90% confidence interval limits were as follows: AUC_{0-t} — 92.93% (80.69 — 107.03 %), C_{max} — 94.89% (80.88 — 111.34 %), C_{max}/AUC_{0-t} — 102.11% (93.95 — 110.98 %), corresponding to the acceptable ranges (80.00 — 125.00 %).

Conclusion. The test and reference drug products are characterized by a high degree of pharmacokinetic similarity and therefore are bioequivalent.

Keywords. *Methyldopa, bioequivalence, pharmacokinetics, arterial hypertension.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (4), 30-35.

Сравнительная оценка эффективности Гроприносина® и общепринятой терапии у пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными заболеваниями

Т.В. Латышева, К.С.Павлова* от имени Исследовательской группы Российской многоцентровой клинико-эпидемиологической программы “ГОРИЗОНТ”

*ФГБУ “ГНЦ “Институт иммунологии ФМБА России”, Москва

Цель. Сравнение эффективности, переносимости и долгосрочного противорецидивного эффекта терапии препаратом Гроприносин® и общепринятой терапии у взрослых пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными и герпесвирусными инфекциями.

Материал и методы. В проспективном, сравнительном, рандомизированном, многоцентровом, открытом, наблюдательном исследовании приняли участие 103 практикующих врача из 92 лечебных учреждений 19 городов России. В исследование были включены 1047 пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными заболеваниями, с ОРВИ и/или рецидивирующей герпесвирусной инфекцией. 495 (47%) из них были рандомизированы в основную группу и получали лечение препаратом Гроприносин® в сочетании со стандартной терапией. Пациенты контрольной группы получали лечение в соответствии с общепринятыми медицинскими стандартами без препарата Гроприносин®.

Результаты. Достоверная положительная динамика отмечалась по всем основным жалобам в обеих группах. Статистически достоверные отличия между группами были выявлены только при анализе частоты рецидивов ОРВИ и герпеса: на 85-й день от начала исследования в группе пациентов, получавших Гроприносин®, она была в 2,6 раз ниже, чем в контрольной группе. Гроприносин® продемонстрировал высокий уровень безопасности: нежелательные явления были отмечены у 0,4% и 0,7% пациентов основной и контрольной групп, соответственно.

Заключение. Назначение Гроприносина® позволяет снизить частоту рецидивов респираторных инфекций, герпесвирусной инфекции, сократить интенсивность и продолжительность ОРВИ и улучшить общее самочувствие пациента.

Ключевые слова. *Респираторные вирусные заболевания, ОРВИ, герпесвирусная инфекция, часто болеющие, инозин пранобекс, Гроприносин®.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 26 (4), 36-40.

Частые (для взрослых и детей старше 5 лет – более 4 раз в год) простудные заболевания, имеющие затяжной характер и/или протекающие с осложнениями, представляют значимую медико-социальную проблему. Адекватная и своевременно начатая терапия респираторных и герпесвирусных заболеваний имеет первостепенное значение как для течения самого заболевания, так и для профилактики осложнений. Инозин пранобекс – противовирусный препарат с иммуностимулирующим действием. Он относится к фармакотерапевтической группе “Системное противовирусное средство, код АТХ – J 05 AX 05” и применяется с 1971 года для лечения клеточно-опосредованных иммунодефицитных состояний, связанных с различными вирусными инфекциями (простой герпес, опоясывающий герпес, инфекции, вызванные цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна-Барр) [1]. Инозин – это природное пуриновое соединение, присутствующее в пище и входящее в состав пуриновых коферментов, высокоэнергетических фосфатных соединений (АТФ, ГТФ) и циклических пуриновых нуклеотидов. Инозин, обладая противовоспалительным, анаболическим, метаболическим и антигипоксическим свойствами, принимает участие в регуляции многих физиологических процессов в организме. Механизм противовирусного действия инозин пранобекса связан с ингибированием вирусной РНК и фермента дигидроптероатсинтетазы, участвующего в репликации некоторых вирусов. Инозин пранобекс усиливает подавленный вирусами синтез мРНК лимфоцитов, что сопровождается подавлением биосинтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков, повышает продукцию лимфоцитами интерферонов альфа и гамма, обладающих противовирусными свойствами [3]. Клиническая программа изучения эффективности и безопасности Гроприносина® включает в себя доклинические исследования, десятки открытых, сравнительных исследований и др. Результаты исследований показывают высокую эффективность и безопасность лечения Гроприносином® у больных с респираторными вирусными инфекциями, гриппом, острыми и рецидивирующими герпесвирусными инфекциями, инфекцией, вызванной вирусом папилломы человека [2-5].

Целью исследования было сравнение эффективности, переносимости и долгосрочного противорецидивного эффекта терапии препаратом Гроприносин® и общепринятой терапии у взрослых пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными и

Адрес: г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, корп. 2

Схемы терапии Гроприносином 500 мг у пациентов с рецидивом герпесвирусной инфекции и ОРВИ				
Номер визита	Визит 0	Визит 1	Визит 2	Визит 3
День исследования	1	17	55	85
Герпес				
Режим дозирования	По 2 табл. 3 раза в день (3 г/сут) 8 дней + перерыв 8 дней	По 1 табл. 2 раза в день (1 г/сут) 30 дней + перерыв 8 дней	По 1 табл. 2 раза в день (1 г/сут) 30 дней	Нет назначений
Форма выпуска	1 упаковка №50	2 упаковки №30	2 упаковки №30	
День исследования	1	16	24	34
ОРВИ				
Режим дозирования	По 2 табл. 3 раза в день (3 г/сут) 7 дней + перерыв 8 дней	По 1 табл. 2 раза в день (1 г/сут) 10 дней + перерыв 8 дней	По 1 табл. 2 раза в день (1 г/сут) 10 дней	Нет назначений
Форма выпуска	1 упаковка №50	1 упаковка №20	1 упаковки №20	
Примечание: в случае сочетания рецидива гепреса и ОРВИ рекомендуется использовать схему терапии герпеса				

герпесвирусными инфекциями.

Материал и методы.

В открытое, сравнительное, рандомизированное, исследование были включены 1047 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с рецидивом герпесвирусной инфекции или ОРВИ, диагноз которых устанавливали на основании анамнеза и клинической картины. У всех пациентов в анамнезе отмечались частые и длительные ОРВИ (⩾5 в год) или частые рецидивы герпесвирусной инфекции любой локализации (⩾5 в год). Пациенты, участвовавшие в программе, подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения были возраст <18 или >60 лет, повышение уровня мочевой кислоты; подагра, мочекаменная болезнь, хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет; любые расстройства в сфере сознания; онкологические заболевания; острый инфаркт миокарда; аритмия в анамнезе; увеличение активности АСТ и АЛТ по крайней мере в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы, содержания щелочной фосфатазы и общего билирубина по крайней мере в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы; беременность и лактация; повышенная чувствительность к инозину пранобексу или непереносимость лактозы; хронический алкоголизм, наркомания; участие в других клинических исследованиях.

495 (47%) пациентов были рандомизированы в основную группу и получали лечение в соответствии с общепринятыми медицинскими стандартами и Гроприносин® в таблетках по 500 мг по схеме 1 или 2 в зависимости от диагноза (схема). 552 пациента контрольной группы получали лечение в соответствии с общепринятыми медицинскими стандартами без препарата Гроприносин®.

Во время исследования допускалось применение гипотензивных средств, диуретиков, антитромбоцитарных, гиполипидемических, бронхолитических, антибактериальных (в обеих группах), противовирусных (только в контрольной группе) средств, гормонов, антилейкотриеновых, муколитических, противогрибковых, нестероидных противовоспалительных препаратов и анальгетиков. Не разрешалось применение противоопухолевых препаратов, противовирусных препаратов в основной группе, иммуномодулирующих средств в обеих группах. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Три пациента выбыли из-под наблюдения из-за несоблюдения протокола; 14 пациентов основной группы были исключены из анализа эффективности в связи с применением недопустимых сопутствующих препаратов. Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, были включены в анализ безопасности терапии.

Для оценки эффективности лечения регистрировали объективные и субъективные симптомы до начала, во время и в конце терапии. Переносимость оценивали на основании нежелательных явлений, зафиксированных врачом во время плановых визитов пациента. По окончании исследования пациенты и врачи заполняли анкету, предназначенную для субъективной оценки эффективности и безопасности терапии.

Результаты

В исследовании приняли участие пациенты из 19 городов Российской Федерации (табл. 1). Более половины из них составили женщины (табл. 2). Средний возраст пациентов равнялся 37,3±10,9 лет. Пациенты двух групп достоверно не различались по полу и возрасту. У 93,9% пациентов отмечались повторные ОРВИ в анамнезе (⩾5 в год), а у 15,3% – частые рецидивы герпесвирусной инфекции (⩾5 в год). У 32,9% пациентов имелись сопутствующие заболевания, в том числе острые заболевания верхних и нижних дыхательных путей, обусловленные ОРВИ (синусит, ларинготрахеит, трахеит, бронхит; в 17,1% случаев), и хронические заболевания внутренних органов, не связанные с ОРВИ и

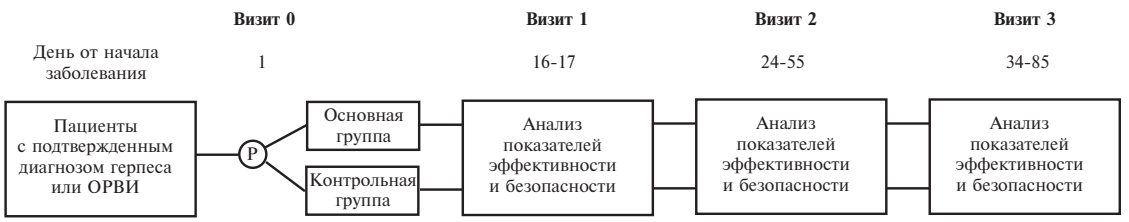


Рис. 1. Дизайн исследования "ГОРИЗОНТ". Р - рандомизация

ТАБЛИЦА 1. Распределение пациентов, принявших участие в исследовании, по городам

Город	n	%
Астрахань	30	2,9
Благовещенск	90	8,6
Владивосток	60	5,7
Волгоград	70	6,7
Волжский	50	4,8
Красноярск	20	3,0
Курган	60	5,7
Курск	20	3,0
Москва	103	9,9
Новокузнецк	10	0,9
Пенза	20	1,9
Самара	60	5,7
Саратов	40	3,8
Санкт-Петербург	307	29,3
Тверь	50	4,8
Тольятти	30	2,9
Томск	20	1,9
Тула	10	0,9
Хабаровск	37	3,5

герпесом (гипертоническая болезнь, ИБС, гастрит, язвенная болезнь и др.; в 11,0% случаев) (табл. 3).

На исходном визите (Визит 0) пациенты отмечали различные симптомы ОРВИ и/или проявления герпесвирусной инфекции (табл. 4), частота которых достоверно не отличалась между группами. Другие симптомы включали в себя слабость (5,2%), нарушения сна (4,3%), одышку (1,3%), жгучие боли в месте герпетических высыпаний (6.8%). У 25,6% пациентов выявлено

ТАБЛИЦА 2. Характеристика двух групп

Показатели	Все пациенты	Гроприносин	Контроль
n	1047	495	552
Женщины, %	59,7	59,9	59,6
Средний возраст, лет	37,3±10,9	35,8±8,3	38,4±7,6
ОРВИ, %	93,9	93,3	94,7
Герпес, %	15,3	16,5	14,0
Сочетание ОРВИ и герпеса, %	9,3	9,8	9,2

ТАБЛИЦА 3. Сопутствующие заболевания, %

Заболевания	Все пациенты	Гроприносин	Контроль
Синусит	3,0	2,8	3,1
Ларинготрахеит	1,0	1,2	0,9
Трахеит	2,9	3,1	2,8
Бронхит	10,3	10,5	10,2
Бронхиальная астма	1,8	1,9	1,7
Гипертоническая болезнь	3,2	2,9	3,5
ИБС	1,2	1,1	1,3
Гастрит	4,5	4,6	4,3
Язвенная болезнь	0,1	0,1	0
Хронический холецистит	0,2	0,2	0,2
Хронический панкреатит	0,5	0,5	0,5
Хронический пиелонефрит	0,2	0,2	0,2
Хронический простатит	0,1	0,1	0
Заболевания щитовидной железы	0,2	0,2	0,2
Суставные заболевания	0,2	0,2	0,2
Вегето-сосудистая дистония	0,2	0,2	0,2
Аллергический ринит	0,5	0,4	0,6
Экзема	0,1	0	0,1

ТАБЛИЦА 4. Жалобы пациентов на исходном визите, %

Жалобы	Все пациенты	Гроприносин	Контроль
Частые ОРВИ или герпес	100	100	100
Чувство озноба, жара	52,9	51,7	54,3
Лихорадка	67,2	68,9	65,5
Головная боль	65,3	65,8	64,6
Боли в мышцах, глазах	37,1	34,2	43,9
Насморк	70,3	68,5	72,6
Боль в горле	79,7	77,7	81,4
Кашель	50,0	52,7	48,5
Герпетические высыпания	15,3	16,5	14,0
Другие жалобы	10,3	11,6	9,8

увеличение СОЭ до 20-35 мм/ч (у 26,8% в основной группе и 24,3% в контрольной группе), у 32,6% – лимфоцитоз до 46-51% (у 35,7% в основной группе и 29,7% в контрольной группе). Других отклонений в общем анализе крови, а также в биохимическом анализе крови и мочи отмечено не было. Значимых отклонений ЭКГ ни у одного из пациентов не было.

Пациентам с ОРВИ и рецидивом герпесвирусной инфекции Гроприносин® назначали по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 8 дней (с перерывом в 7 и 8 дней, соответственно). В контрольной группе пациенты получали другие противовирусные препараты (ацикловир, валацикловир, имидазолилзэтанамид, умифеновир,

ТАБЛИЦА 5. Сопутствующая терапия у пациентов двух групп, %

Препараты	Гроприносин	Контроль
Противовирусная терапия		
имидазолилэтанамид (Ингавирин)	-	52,4
умифеновир (Арбидол)	-	10,2
римантадин	-	7,5
ацикловир	-	10,8
валацикловир	-	3,2
Антибактериальные препараты	29,7	32.5
азитромицин	7,8	9,6
амоксициллин/клавуланат	12,5	14,7
цефалоспорины пероральные	7,6	6,9
другие	1,8	1,3
Муколитические средства	23,8	28,3
амброксол	10,9	12,9
ацетилцистеин	7,6	8,6
другие	5,4	6,8
Фенспирид	16,8	18,5
Антигистаминные препараты	4,8	3,5
Комбинированные симптомпатические препараты*	37,7	42,5
НПВП и анальгетики	45,8	42,3
ибупрофен	24,5	26,9
парацетамол	13,6	12,2
ацетилсалициловая кислота	3,6	4,8
другие	4,1	1,6
Деконгестанты местного действия	65,7	63,8
Местные антисептические средства	62,4	66,9
Местные антибактериальные средства	26,8	34,1
Антигипертензивные средства	2,5	1,8
Ацетилсалициловая кислота в качестве дезагреганта	0,8	0,6
Будесонид/формотерол	1,2	0,7

Примечание: *жаропонижающий + антигистаминный препарат в сочетании с аскорбиновой кислотой, деконгестантом, кофеином и др.; **фузафунгин, граммидин и др.

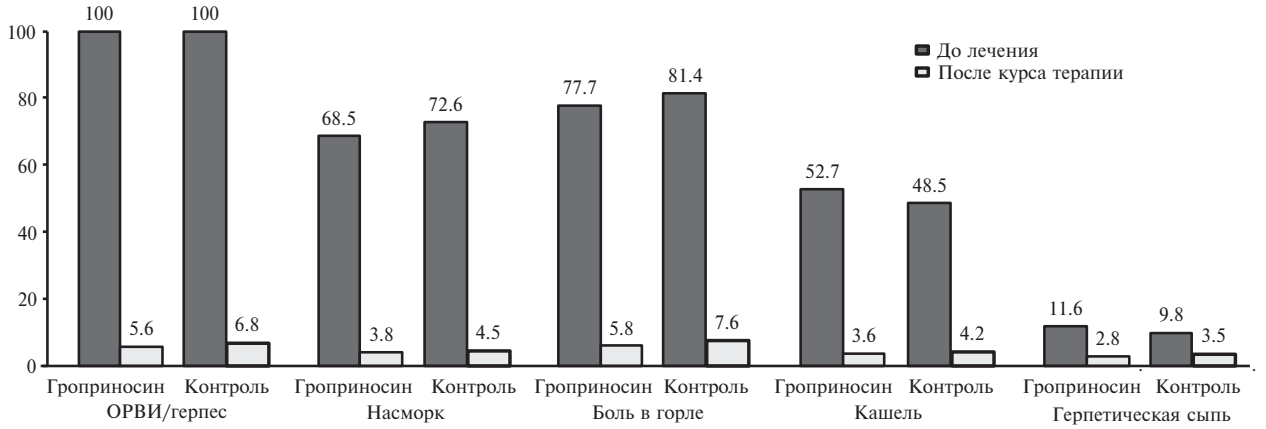


Рис. 2. Динамика жалоб (%) после недельного курса терапии в двух группах (все различия p<0,05)

римантадин). Пациенты обеих групп получали также прочие лекарственные средства для лечения ОРВИ и герпеса (НПВП и анальгетики, антибактериальные препараты, муколитические, бронхолитические средства, деконгестанты), а также препараты для лечения сопутствующей патологии (в основном гипотензивные средства, диуретики, противоастматические препараты) (табл. 5).

Первая оценка эффективности и переносимости препарата Гроприносин® проводилась через 16-17 дней от включения пациента в исследование и назначения терапии. Из рис. 2 видно, что жалобы достоверно уменьшились в обеих группах. Статистически значимой разницы между ними выявлено не было.

Следующей задачей данного исследования было оценить долгосрочный противорецидивный эффект терапии препаратом Гроприносин® по сравнению с общепринятой терапией. С этой целью пациенты основной группы получали повторные курсы терапии препаратом Гроприносин® на Визите 1 (16-й или 17-й день от начала исследования) и Визите 2 (24-й день от начала исследования в группе пациентов с ОРВИ и 55-й день в группе пациентов с герпесом). Пациентам с герпесвирусной инфекцией препарат назначали по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 30 дней (с перерывом в 8 дней), а пациентам с ОРВИ – по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 10 дней (с перерывом в 8 дней). Оценка эффективности и переносимости препарата Гроприносин® проводилась на Визите 2 и Визите 3. Визит 3 проводился на 34-й день от включения пациента в исследование и назначения терапии в группе пациентов с ОРВИ и на 85-й день в группе пациентов с герпесвирусной инфекцией.

Достоверная положительная динамика отмечалась по всем основным жалобам в обеих группах (табл. 6). Статистически достоверные отличия между группами были выявлены только при анализе частоты рецидивов ОРВИ и герпеса: на 85-й день от начала исследования в группе пациентов, получавших Гроприносин®, она была в 2,6 раз ниже, чем в контрольной группе.

По окончании исследования пациенты и врачи заполняли анкету, предназначенную для субъективной оценки эффективности и безопасности терапии. В основной группе положительных отзывов (отличный и хороший результат) об эффективности терапии было больше (97,7%), чем в контрольной группе (79,6%; рис. 3). В подавляющем большинстве случаев оценки эффективности врачами и пациентами совпадали. В нескольких случаях пациенты были в меньшей степени удовлетворены результатами лечения, чем врачи (рис. 3).

Терапия препаратом Гроприносин® характеризовалась высокой безопасностью. Нежелательные явления были отмечены у 0,4% пациентов основной группы и у 0,7% пациентов контрольной группы (табл. 7). Контрольное общеклиническое обследование, проводившееся пациентам после лечения, не показало клинически значимых отклонений ни в основной, ни в контрольной группе.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что препарат Гроприносин® является эффективным средством у пациентов с ОРВИ или рецидивом герпесвирусной инфекции и частыми и длительными респираторными вирусными заболеваниями в анамнезе. Назначение Гроприносина® позволяет снизить частоту рецидивов

ТАБЛИЦА 6. Динамика жалоб пациентов на Визите 3, %

Жалобы	Все пациенты Исходно	Все пациенты Визит 3	Гроприносин Визит 3	Контроль Визит 3
Частые ОРВИ, герпес	100	1,5	0,8*	2,1*
Чувство озноба, жара	52,9	0,3	0,1	0,4
Лихорадка	67,2	0,0	0,0	0,0
Головная боль	65,3	0,2	0,2	0,2
Боли в мышцах, глазах	37,1	0,1	0,1	0,1
Насморк	70,3	0,5	0,4	0,6
Боль в горле	79,7	0,2	0,2	0,2
Кашель	50,0	0,2	0,2	0,2
Герпетические высыпания	15,3	0,2	0,0	0,2
Другие жалобы	10,3	0,3	0,1	0,4

Примечание: * p<0,05

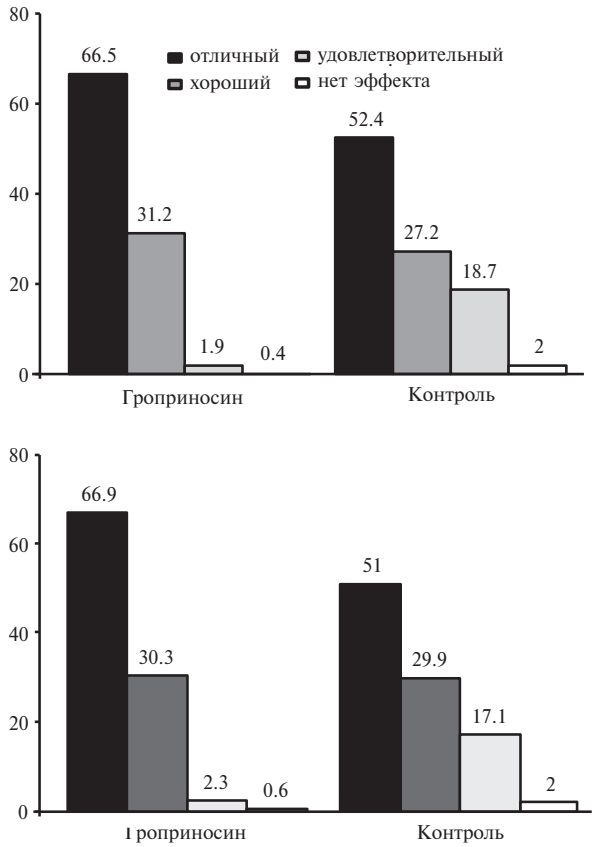


Рис. 3. Оценка эффективности терапии (%) по мнению врачей (вверху) и пациентов (внизу)

респираторных и герпесвирусных инфекций, сократить интенсивность и продолжительность ОРВИ и улучшить общее самочувствие пациента. Использование препарата Гроприносин®, обладающего двойным противовирусным действием, позволяет достичь максимальной эффективности и избежать побочных эффектов, связанных с полипрагмазией.

С целью профилактики рецидивов острых респираторных инфекций рекомендуется использовать следующую схему терапии. В остром периоде Гроприносин® (таблетки по 500 мг) назначают по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 8 дней. После 7-дневного перерыва проводят 10-дневный курс лечения по 1 таблетке 2 раза в сутки, а затем после 8-дневного перерыва – еще один 10-дневный курс лечения по 1 таблетке 2 раза в сутки. С целью профилактики рецидивов герпесвирусных инфекций в остром периоде Гроприносин® рекомендуется назначать по 2 таблетки 3 раза в сутки в течение 8 дней. Затем после 8-дневного перерыва проводят два 30-дневных курса лечения по 1 таблетке 2 раза в сутки с интервалом 8 дней. В данном исследовании была подтверждена эффективность и высокая безопасность применения данных схем терапии.

ТАБЛИЦА 7. Нежелательные явления в основной и контрольной группе, %

Нежелательные явления	Гроприносин	Контроль
Головная боль	0,2	0,0
Диспепсические расстройства	0,2	0,7

Важное значение для лечения острых респираторных вирусных инфекцией и герпесвирусных инфекцией имеет применение препаратов, оказывающих влияние как на вирус, так и на иммунитет. Среди средств, обладающих этими свойствами, предпочтительным является использование препаратов с комплексным механизмом действия (противовирусное и иммуностимулирующее действие), к которым относится Гроприносин®.

1. Gordon P., Brown E.R. The antiviral activity of Isoprinosine. Can J Microbiol 1972;18:1463-70.
2. Golebiowska-Wawrzyniak M, Markiewicz K, Kozar A, et al. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex. Pol Merkur Lekarski 2005; 19(111):379-82.
3. Арестова И.М., Киселева Н.И. Современные возможности сочетанной химиотерапии и иммунокоррекции урогенитального герпеса в гинекологии и акушерстве. Медицинские новости 2013;9: 21-7.
4. Козловский А.А., Пыркова И.В. Опыт применения препарата Гроприносин при лечении острых респираторных вирусных инфекций у детей. Медицинские новости 2011;4:11-3.
5. Сергиенко Е.Н., Шмелева Н.П., Германенко И.Г., Грибкова Н.В. Грипп у детей: клинико-эпидемиологические особенности и новые возможности терапии. Медицинские новости 2009;14:1-4.

Comparative study of inosine pranobex and standard treatment in patients with frequent and prolonged respiratory viral infections

T.V. Latysheva, K.S. Pavlova
on behalf of GORIZONT study group

Aim. To compare long-term efficacy and safety of inosin pranobex and standard treatment in adult patients with a history of frequent and prolonged respiratory and/or herpetic viral infections.

Material and methods. A prospective, randomized, open-label, observational study was conducted by 103 physicians in the 19 Russian cities. We recruited 1047 patients with an exacerbation of recurrent respiratory and/or respiratory viral infections. They were randomised into two groups and were treated with inosin pranobex or standard therapy.

Results. Signs and symptoms of viral infections improved significantly in both groups. At day 85, the incidence of relapses in the inosin pranobex group was 2.6-fold lower than in the control group. Inosin pranobex had favorable safety profile. The incidence of side effects was very low in both groups (0.4% and 0.7%, respectively).

Conclusion. Inosin pranobex reduces the risk of recurrence of respiratory viral and herpetic infections and improves well-being of patients.

Key words. *Respiratory viral infections, herpetic infections, inosin pranobex.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 26 (4), 36-40.

Эффективность и безопасность липосомального железа в лечении анемии после резекции желудка или кишечника

С.С. Вялов

Клиника GMS, МГТУ им. Н.Э. Баумана

Цель. Изучить клиническую эффективность и безопасность липосомального железа в лечении железодефицитных состояний после резекции желудка или кишечника.

Материал и методы. Липосомальное железо (Сидерал Форте) применяли у 80 пациентов, перенесших резекцию желудка или кишечника в связи с опухолевыми заболеваниями и имеющих дефицит железа и железодефицитную анемию средней тяжести, обусловленные невоспалительными причинами.

Результаты. У всех пациентов с дефицитом железа на фоне терапии отмечалась положительная динамика. Через 7 и 28 дней содержание гемоглобина увеличилось в среднем на 6,8 и 37,5 г/л, соответственно, железа сыворотки – на 6,8 и 11,0 мкмоль/л. Концентрация ферритина через 7, 14 и 28 дней увеличилась на 11,0, 33,5 и 134,0 мкг/л, соответственно. Нежелательных явлений не зарегистрировали.

Заключение. Липосомальное железо (Сидерал форте) эффективно восстанавливает дефицит железа и обладает высокой безопасностью.

Ключевые слова. *Дефицит железа, железодефицитная анемия, лечение, препараты железа, липосомальное железо.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (4), 42-46.

Диагностика, установление причины и выбор методов коррекции дефицита железа и железодефицитной анемии по-прежнему представляют проблему для клиницистов [1]. Анемией различного происхождения страдает более одной четверти населения земного шара. Примерно в половине случаев наблюдается железодефицитная анемия, которая наиболее распространена среди детей дошкольного возраста и женщин. Соответственно, диагностика, профилактика и лечение дефицита железа являются одной из основных целей общественного здравоохранения [2,3].

В исследовании NHANES III железодефицитная анемия была выявлена у 1-2% взрослого населения США [4,5]. Дефицит железа без анемии встречался еще чаще – у 11% женщин и 4% мужчин. Распространенность железодефицитной анемии значительно выше у пожилых людей и достигает 12-17% у лиц в возрасте 65 лет и старше [6-8].

Для коррекции железодефицита применяют две основные группы препаратов железа, различающихся по валентности атомов железа, – двухвалентные соли железа и трехвалентные комплексы. Эти препараты отличаются по переносимости и биологической доступности атомарного железа [9,10]. Соли двухвалентного железа, всасываясь в желудочно-кишечном тракте, подвергаются диссоциации и последующему окислению для связи с переносчиком, что может привести к образованию свободных радикалов, перекисному окислению и повреждению тканей. Нерастворимые остатки солей выводятся через желудочно-кишечный тракт вместе с избытком железа, претерпевающего повторное окисление в процессе экскреции. Биодоступность железа из препаратов солей двухвалентного железа составляет 5,5-11,1%, что в большинстве случаев недостаточно для восстановления железодефицита. Увеличение доз подобных препаратов сопровождается побочными реакциями, в том числе болями в животе, метеоризмом, спастическими нарушениями, диареей или запорами, цитолизом гепатоцитов [11-13].

Трехвалентные комплексы железа реже вызывают побочные эффекты. Активная абсорбция трехвалентных комплексов происходит без дополнительного окисления, поскольку они напрямую связываются с переносчиком. Однако биологическая доступность железа из трехвалентных комплексов ниже по сравнению с двухвалентным железом (2,4-4,1%), а увеличение дозы провоцирует развитие нежелательных реакций [14-16].

Следует отметить, что избыточное пероральное поступление железа в двухвалентной или трехвалентной форме вызывает синдром избыточного бактериального роста, так как железо является кофактором и коферментом множества метаболических процессов у бактерий. Длительная терапия препаратами солей или комплексов железа способствует усилению бактериальной колонизации кишечника и вторичному связыванию поступающего железа микроорганизмами, что еще в большей степени снижает биологическую доступность железа [17,18].

Особенности пациентов гастроэнтерологического профиля ограничивают применение стандартных пероральных препаратов из-за развития нежелательных эффектов и недостаточной биологической доступности железа, которая требует значительного удлинения курса лечения или использования парентерального пути введения. Парентеральные формы железа характеризуются

Адрес: 121099, Москва, 1-й Николощеповский пер., 6, стр.1

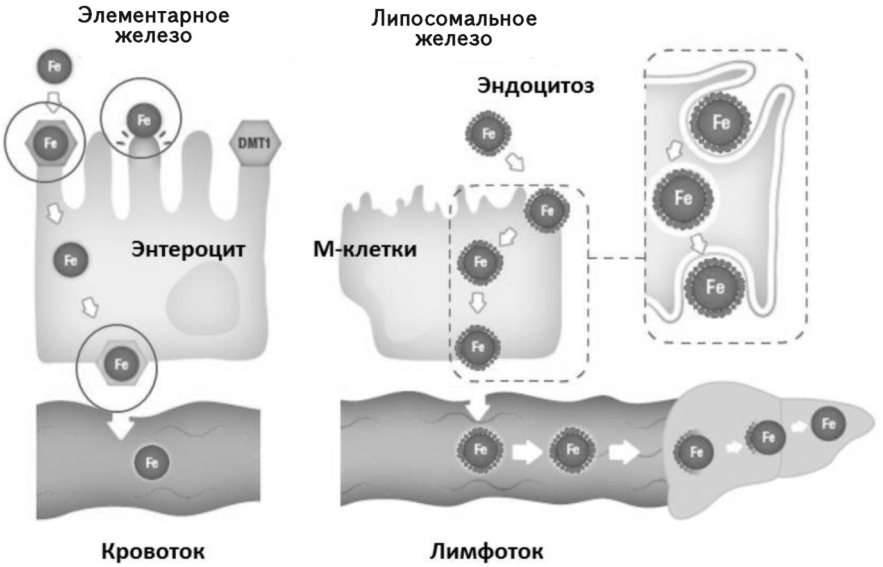


Рис. 1. Всасывание препаратов элементарного двухвалентного железа (слева) и липосомального железа (справа). DMT1 - переносчик двухвалентных металлов

высокой биодоступностью, но зачастую плохо переносятся пациентами, что, наряду с высокой стоимостью, препятствует их широкому применению в клинической практике. По сроку наступления эффекта и эффективности они не имеют значимых преимуществ перед пероральными средствами [19-21].

Липосомальное железо (Сидерал форте), имеющее инновационный способ доставки железа в организм, – это новый препарат для лечения дефицита железа и железодефицитной анемии. Пирофосфат трехвалентного железа заключен в оболочку из двойного слоя липидов, аналогичную структуре клеточной мембраны. При поступлении в просвет кишки липосомы с железом путем эндоцитоза проникают в энтероциты и транспортируются в лимфу (рис. 1), а затем поступают в печень, где трехвалентное железо высвобождается из липосомальной оболочки и включается в активный метаболизм [22-24]. Доставка железа в липосомах позволяет избежать типичных побочных эффектов солей двухвалентного железа и комплексов трехвалентного железа [25,26]. Применение липосомального железа может быть эффективным у пациентов с дефицитом железа, связанным с нарушением всасывания, а также больных, которые не могут длительно принимать традиционные препараты железа из-за побочных эффектов, в том числе у пациентов, перенесших резекцию желудка или кишечника по поводу опухолевых заболеваний и имеющих дефицит железа, обусловленный невоспалительными причинами [27,28].

Целью открытого проспективного исследования было изучение эффективности и безопасности липосомального железа (Сидерал Форте) у пациентов с железодефицитной анемией средней тяжести.

Материал и методы

В исследование были включены 80 пациентов с железодефицитной анемией средней тяжести, перенесших резекцию желудка (n=40) или кишечника (n=40) (табл. 1). Критериями исключения были системные и инфекционные заболевания, первичные нарушения обмена железа, легкая или тяжелая железодефицитная анемия, аутоиммунные заболевания, поражение костного мозга, послеоперационный период. Средняя длительность анемии составила 4,3 года. Всем пациентам назначали Сидерал Форте внутрь в дозе 30 мг (одна капсула) один раз в сутки. Лечение продолжали в течение 1 месяца.

До начала лечения и еженедельно в процессе лечения проводился клинический и лабораторный контроль эффективности и безопасности лечения. В течение 2 недель после завершения лечения оценивали наличие рецидивов заболевания. Лабораторные исследования включали в себя общие анализы крови и мочи, определение количества ретикулоцитов в периферической крови, биохимическое исследование крови с целью подтверждения дефицита железа и исключения воспалительных, инфекционных, аутоиммунных причин, а также других патологических состояний, сопровождающихся анемией. Тяжесть анемии оценивали по уровню гемоглобина, динамике состояния – по уровням гемоглобина, железа сыворотки, ферритина, наличию и времени возникновения ретикулоцитарного криза. Также оценивали качество жизни пациентов и приверженность к

ТАБЛИЦА 1. Характеристика пациентов

Показатели	Значения
Возраст, лет	58,8±1,5
Мужчины, n (%)	40 (50)
Гемоглобин, г/л	79,5±3,9
Железо сыворотки, мкмоль/л	5,1±0,4
Ферритин, мкг/л	16,5±0,65
Эритроциты, $\times 10^9$/л	2,85±0,55
Качество жизни, баллы	19,9±1,9

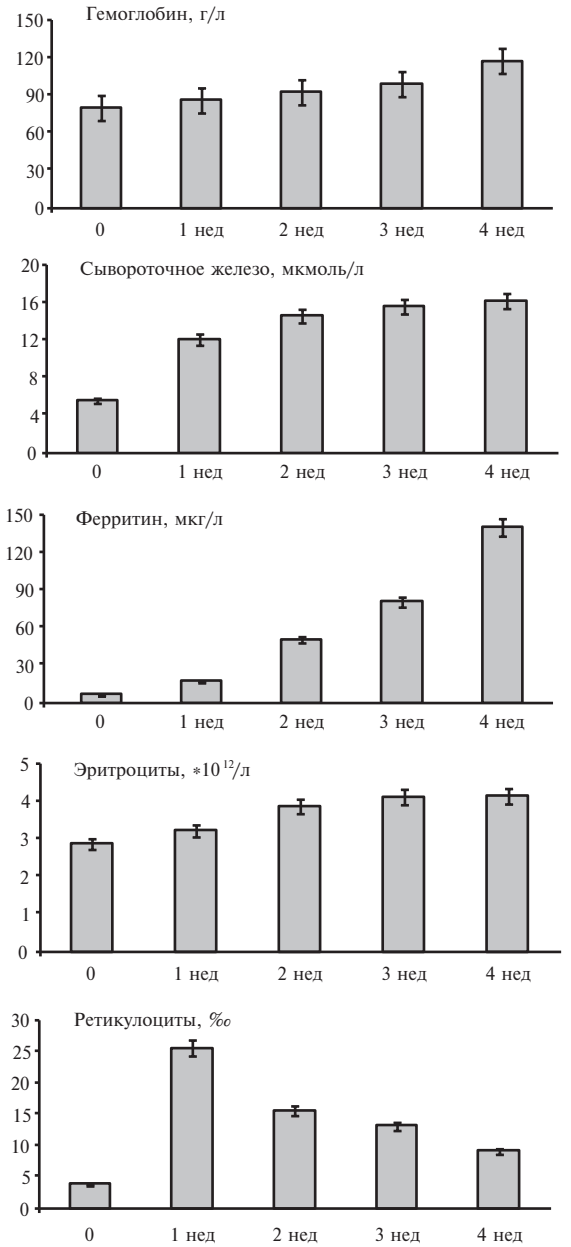


Рис. 2. Изменения содержания гемоглобина, железа, ферритина, числа эритроцитов и ретикулоцитов при лечении липосомальным железом

лечению. Безопасность препарата определяли на основании нежелательных явлений. Нежелательным явлением считали любое неблагоприятное явление, а также клинически значимые отклонения лабораторных показателей, возникашие во время клинического исследования. Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием методов вариационной статистики.

Результаты

Все пациенты имели умеренную железодефицитную анемию со средним уровнем гемоглобина 79,5 г/л (табл. 1), который к концу лечения увеличился до 117 г/л. Через 7 дней концентрация гемоглобина повысилась на 6,8 г/л, через 28 дней – на 37,5 г/л (рис. 2). Более выраженное повышение уровня гемоглобина отмечалось в последние недели лечения.

Исходно сывороточное содержание железа было снижено в среднем до 5,1 мкмоль/л. В результате терапии оно увеличилось до 16,1 мкмоль/л (рис. 2). Через 7 и 28 дней концентрация железа в сыворотке повысилась на 6,8 и 11,0 мкмоль/л, соответственно. Более выраженное повышение уровня сывороточного железа отмечалось в первые недели лечения, в дальнейшем значения показателя нормализовались и колебались в пределах нормальных значений.

Уровень ферритина у всех пациентов с дефицитом железа сыворотки до начала лечения был снижен до 5,5 мкг/л. В результате терапии он увеличился до 139,5 мкг/л (рис. 2). Среднее повышение уровня ферритина за первую неделю терапии составило 11,0 мкг/л, за вторую неделю – 33,5 мкг/л. Более выраженное повышение уровня ферритина отмечалось на второй и третьей неделях лечения. Целевые значения показателя были достигнуты на четвертой неделе, что соответствовало восстановлению уровней сывороточного железа и гемоглобина. Через 4 недели концентрация ферритина увеличилась на 134,0 мкг/л до нормальных значений.

Количество эритроцитов у всех пациентов с дефицитом железа и анемией до начала лечения было снижено до $2{,}85\times10^{12}$/л. В результате терапии отмечалась устойчивая тенденция к увеличению количества эритроцитов (рис. 2). К концу лечения оно составило в среднем $4{,}12\times10^{12}$/л. За первую неделю количество эритроцитов увеличилось на $0{,}35\times10^{12}$/л, за вторую – на $0{,}65\times10^{12}$/л. Более выраженное повышение количества эритроцитов отмечалось после второй недели лечения. Целевые значения показателя были достигнуты на третьей неделе. В среднем количество эритроцитов за 4 недели увеличилось на $1{,}27\times10^{12}$/л и достигло нормальных значений.

Количество ретикулоцитов у всех пациентов с дефицитом железа до начала исследования находилось в референсных пределах (в среднем 3,7‰). Через 1 неделю терапии отмечен ретикулоцитарный криз (увеличение количества ретикулоцитов на 21,8‰; рис. 2). Среднее количество ретикулоцитов в период криза составило 25,5‰, через 2 недели – 15,5‰. Снижение интенсивности ретикулоцитарного криза после второй недели терапии соответствовало восстановлению уровня сывороточного железа и гемоглобина.

У всех пациентов наблюдалось улучшение качества жизни, которое оценивали с помощью 100-балльной визуальной аналоговой шкалы. Нежелательных явлений во время исследования не зарегистрировали.

Обсуждение

У пациентов с железодефицитной анемией необходимо тщательно дифференцировать возможные причины недостаточности железа, установление которых имеет важное значение для выборка тактики лечения.

Результаты исследования показали высокую эффективность липосомального железа при хроническом нарушении всасывания после резекции желудка или кишечника, которая отражает способ доставки железа, отличающийся от такового при применении традиционных препаратов атомарного железа. Назначая препараты двух- и трехвалентного железа в реальной клинической практике, мы можем рассчитывать на достаточно низкую абсорбцию железа, находящуюся в пределах 10% от используемой дозы. Доступность железа в липосомальной форме не снижается после резекции желудка и кишечника, что позволяет использовать Сидерал Форте для лечения пациентов со сниженной абсорбцией элементарного железа. Липосомальная форма обеспечивает доставку железа в организм независимо от нарушений транспорта и всасывания элементарного железа, что имеет важное значение для лечения анемии не только после резекции желудка и кишечника, но при воспалительных заболеваниях кишечника.

Преимуществом липосомального железа перед препаратами двух- и трехвалентного железа являются высокая безопасность и отсутствие побочных эффектов, характерных для последних. Следует отметить также удобство применения препарата (однократный прием), которое способствует повышению приверженности к лечению.

Заключение

Препарат железа в липосомальной форме обладает высокой эффективностью и безопасностью в лечении железодефицитной анемии и железодефицитных состояний и вызывает значительное увеличение содержания железа сыворотки и ферритина в течение 4 недель после начала терапии. Доступность железа в липосомальной форме не снижается после резекции желудка или кишечника, поэтому Сидерал Форте может быть с успехом использован у пациентов со сниженной абсорбцией элементарного железа.

1. Koch CG, Li L, Sun Z, et al. Hospital-acquired anemia: prevalence, outcomes, and healthcare implications. J Hosp Med 2013;8:506.
2. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Blood 2014;123(5):615-24ю
3. Pasricha SR, Drakesmith H, Black J, et al. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries. Blood 2013;121:2607.
4. Ania BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, Melton LJ. Prevalence of anemia in medical practice: community versus referral patients. Mayo Clin Proc 1994;69:730–5.
5. Gunter EW, Lewis BG, Koncikowski SM. Laboratory procedures used for the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention; 1996.
6. Ludwig H, Müldür E, Endler G, Hübl W. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. Ann Oncol 2013;24:1886.
7. Price EA, Mehra R, Holmes TH, Schrier SL. Anemia in older persons: etiology and evaluation. Blood Cells Mol Dis 2011;46:159.
8. Zakai NA, Katz R, Hirsch C, et al. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med 2005;165:2214–20.
9. Tefferi A. Anemia in adults: a contemporary approach to diagnosis. Mayo Clin Proc 2003;78:1274.
10. Donker AE, Raymakers RA, Vlasveld LT, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of microcytic anemias due to genetic disorders of iron metabolism or heme synthesis. Blood 2014;123:3873.
11. Dietzfelbinger H. Bioavailability of bi- and trivalent oral iron preparations. Investi gations of iron absorption by postabsorption serum iron concentrations curves. Arzneimittelforschung 1987;37(1A):107–12
12. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, et al. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut 2011;60:1309.
13. Boggs DR. Fate of a ferrous sulfate prescription. Am J Med 1987;82:124.
14. Nielsen P, Gabbe EE, Fischer R, Heinrich HC: Bioavailability of iron from oral ferric polymaltose in humans. Arzneim Forsch 1994;44:743–8.
15. Souza AI, Batista Filho M, Bresani CC, et al. Adherence and side effects of three ferrous sulfate treatment regimens on anemic pregnant women in clinical trials. Cad Saude Publica 2009;25:1225.
16. Khalafallah A, Dennis A, Bates J, et al. A prospective randomized, controlled trial of intravenous versus oral iron for moderate iron deficiency anaemia of pregnancy. J Intern Med 2010;268:286.
17. Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. Am J Med 2008;121:943.
18. Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. Curr Med Res Opin 2013;29:291.
19. Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010;2010:338.
20. Auerbach M, Goodnough LT, Picard D, Maniatis A. The role of intravenous iron in anemia management and transfusion avoidance. Transfusion 2008;48:988.
21. Bircher AJ, Auerbach M. Hypersensitivity from intravenous iron products. Immunol Allergy Clin N Am 2014;34:707.
22. Tarantino G. New delivery system for high bioavailable iron supplements. Nutrafoods 2013;12:71-8.
23. Giordano G, Mondello P, Tambaro R et al. Biosimilar erythropoietin alpha is effective as originator erythropoietin alpha plus liposomial iron and B12 and folates in patients with refractory anemia: A retrospective real-life approach. Blood 2014;124(21):4880.
24. Giordano G, Mondello P, Tambaro R et al. Intravenous iron support vs oral liposomal iron support in patients with refractory anemia treated with Epo alpha. Monocentric prospective study. Leukemia Res 2011;35:S137.
25. Okam MM, Mandell E, Hevelone N, et al. Comparative rates of adverse events with different formulations of intravenous iron. Am J Hematol 2012;87:E123.
26. Ioannou GN, Rockey DC, Bryson CL, Weiss NS. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. Am J Med 2002;113:276.
27. Gasche C, Berstad A, Befrits R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. Inflamm Bowel Dis 2007;13:1545.
28. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. Am J Med 200;111:439.

Efficacy and safety of liposomal iron in the treatment for anemia after gastric or intestinum resection

S.S. Vyalov

Aim. To study the efficacy and safety of liposomal iron in the treatment for anemia after gastric or intestinum resection.

Material and methods. We recruited 80 patients with moderate to severe iron deficiency anemia that developed after gastric or intestinum resection for malignancy. All of them were treated with liposomal iron 30 mg once daily.

Results. At 7 and 28 days, there was increase in average concentration of hemoglobin by 6.8 and 37.5 g/L, serum iron by 6.8 and 11.0 μmol/L, serum ferritin by 11.0 and 134.0 μg/L, respectively. Treatment with liposomal rion was not associated with any side effects.

Conclusion. Liposomal iron effectively restores iron deficiency and has favorable safety profile.

Key words. *Iron deficiency, iron-deficiency anemia, treatment, iron preparations, liposomal iron.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (4), 42-46.

Бессимптомный тромбоз глубоких вен у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами

Е.А. Макаров[1,2], С.В. Моисеев[1,2], П.И. Новиков[1], Н.М. Буланов[1], А.Е. Шеримова[1,2], У.А. Колонина[1], Е.Г. Минакова[1]

[1]Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева, Университетская клиническая больница №3, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, [2]Факультет фундаментальной медицины, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва

Цель. Оценить распространенность бессимптомного тромбоза глубоких вен (ТГВ) с помощью ультразвукового метода у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами.

Материал и методы. У 99 пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами определяли частоту бессимптомного ТГВ с помощью ультразвуковой допплерографии (УЗДГ) вен нижних конечностей. Для оценки риска венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) использовали шкалу Padua Prediction Score. Контрольную группу составили 514 пациентов без клинических признаков ВТЭО, которым проводилась УЗДГ по аналогичной методике.

Результаты. Бессимптомный ТГВ был выявлен у 8 (8,1%) из 99 пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами и у 2 (0,4%) из 514 пациентов контрольной группы (отношение рисков, стандартизованное по полу и возрасту, 22,5 [95% доверительный интервал 4,7-107,7]). Увеличение частоты ТВГ по сравнению с контролем было сходным у пациентов с различными васкулитами и более значительным при наличии активности заболевания и в течение 6 месяцев после установления диагноза. Частота классических факторов риска ВТЭО (например, ожирения, пожилого возраста, сахарного диабета, ВТЭО в анамнезе) достоверно не отличалась у пациентов с бессимптомным ТГВ и без него. Все 8 пациентов с ТГВ имели низкий риск ВТЭО по шкале Padua Prediction Score.

Заключение. Высокая частота бессимптомного ТГВ обосновывает применение УЗДГ вен нижних конечностей в качестве скринингового метода в течение 6 месяцев после установления диагноза АНЦА-ассоциированного васкулита, хотя клиническое значение изолированного дистального ТГВ, особенно бессимптомного, окончательно не установлено.

Ключевые слова. *АНЦА-ассоциированный васкулит, тромбоз глубоких вен, скрининг.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (4), 47-51.

ВТЭО остаются одной из важных причин смертности, особенно пациентов, госпитализированных в связи с острыми заболеваниями. Тем не менее, профилактика тромбозов не является общепринятой у таких больных, так как соотношение пользы и риска ее изучены недостаточно. Целесообразность профилактики ВТЭО у пациентов, не требующих госпитализации, определена еще хуже. В современных клинических рекомендациях к показаниям для тромбопрофилактики отнесены крайне тяжелое состояние, длительная иммобилизация, острое нарушение мозгового кровообращения, злокачественные опухоли, тромбофилии [1]. Однако можно выделить и другие группы пациентов, например, с аутоиммунными воспалительными заболеваниями, у которых имеется по крайней мере средний риск ВТЭО и, возможно, обоснована их профилактика.

На связь между воспалением и тромбообразованием указывал еще более 100 лет назад французский патолог Cruveilhier [2]. В недавних мета-анализах было показано, что ревматоидный артрит, системная красная волчанка и другие воспалительные ревматические заболевания ассоциируются с увеличением риска ВТЭО по крайней мере в два раза по сравнению с таковым в общей популяции [3]. В отдельных исследованиях был отмечен повышенный риск развития клинически явных ВТЭО у пациентов с гигантоклеточным артериитом и АНЦА-ассоциированными васкулитами [4-9]. Частота развития ВТЭО выше в течение нескольких месяцев после начала заболевания или во время рецидивов [7-8]. Сходные данные были получены в нашем исследовании у 357 пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами [10]. В британских клинических рекомендациях по АНЦА-ассоциированным васкулитам указано на необходимость оценки риска ВТЭО у таких больных и проведения адекватной профилактики в соответствии с национальными рекомендациями с учетом высокой частоты ВТЭО в течение 3-6 месяцев после установления диагноза (5-15%) [11]. Многие вопросы, касающиеся профилактики ВТЭО у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами, остаются неясными, например, показана ли тромбопрофилактика всем пациентам с признаками активности васкулита или только при наличии дополнительных факторов риска, как долго следует продолжать прием антикоагулянтов, если они были назначены, и т.д.

Во всех ранее опубликованных исследованиях у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами оценивали риск только клинически явных ВТЭО, хотя

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

частота бессимптомного ТГВ у таких больных может быть еще выше. Целью проспективного исследования было изучение частоты бессимптомного ТГВ у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами с помощью УЗДГ.

Материал и методы

С июня 2013 года по ноябрь 2015 года в исследование включали пациентов с гранулематозом с полиангиитом (ГПА), микроскопическим полиангиитом (МПА) и эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (ЭГПА), у которых отсутствовали клинические признаки ВТЭО. У всех пациентов определяли АНЦА с помощью метода иммуноферментного анализа (верхняя граница нормы – 5 МЕ/мл). Диагноз АНЦА-ассоциированного васкулита устанавливали в соответствии с международной номенклатурой [12,13]. Активность васкулита оценивали с помощью индекса BVAS. Для оценки риска ВТЭО использовали шкалу Padua Prediction Score, которая включает следующие факторы: активное онкологическое заболевание (3 балла), ВТЭО в анамнезе, за исключением тромбозов поверхностных вен (3), иммобилизация (3), тромбофилия (3), недавно (не более 1 месяца) перенесенные травма или хирургическое вмешательство (2), возраст 70 лет и старше (1), сердечная или дыхательная недостаточность (1), острый инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения (1), острое инфекционное и/или ревматическое заболевание (1), ожирение (индекс массы тела ⩾30 кг/м^2), сопутствующая гормональная терапия (1) [14]. При сумме баллов, равной 4 и более, риск ВТЭО считали высоким. Наличие сахарного диабета также считалось значимым фактором риска [15].

Всем пациентам была проведена УЗДГ вен нижних конечностей с использованием аппарата GE LOGIQ S8 с линейным датчиком 10-14 мГц по стандартному протоколу [16]. В контрольной группе, в которую включали пациентов без АНЦА-ассоциированных васкулитов и клинических признаков ВТЭО, исследование вен нижних конечностей было выполнено в аналогичных условиях.

Для статистической обработки данных использовали программу IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp. Две группы сравнивали с помощью методов χ^2 Пирсона и критерия Манна-Уитни. Рассчитывали отношение рисков (ОР), стандартизованное по полу и возрасту, и 95% доверительный интервал (ДИ). Критерием статистическое значимости было $p<0,05$.

Результаты

Характеристика пациентов. УЗДГ вен нижних конечностей была проведена у 99 пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами и 514 пациентов контрольной группы. Две группы были сопоставимы по среднему возрасту (54,0 [16-80] и 54,7 [17-89] лет), полу (32,3% и 34,1% мужчин) и расе (все пациенты относились к европеоидной расе). Ни у одного пациента не было клинических признаков ВТЭО. У большинства пациентов основной группы был диагностирован ГПА (табл. 1). 9 (9,1%) больным УЗДГ была выполнена в течение 6 месяцев после установления диагноза во время индукционной иммуносупрессивной терапии. Признаки активности АНЦА-васкулита (BVAS⩾1) отмечались в 64 (64,6%) случаев. У большинства пациентов риск развития ВТЭО по шкале Padua Prediction Score (<4) был низким. Только у 8 (8,1%) больных основной группы его расценили как высокий (ТГВ в анамнезе у 8, ожирение у 2, возраст старше 70 лет у 1). В основной группе не было пациентов с сердечной и легочной недостаточностью.

ТАБЛИЦА 1. Характеристика пациентов

Показатели	Значение
Средний возраст, годы	54,0 (16-80)
Мужской пол, n	32
Диагноз, n	
ГПА	72
МПА	13
ЭГПА	14
Висцеральные проявления, n	
Легкие	68
Почки	55
АНЦА-позитивность, n	75
Морфологическое подтверждение, n	48
Время от установления диагноза, n	
⩽6 месяцев	9
>6 месяцев	90
BVAS⩾1, n	64
Лечение, n	
Глюкокортикостероиды	99
Циклофосфамид	76
Ритуксимаб	18
Padua Prediction Score, n	
1-3	91
⩾4	8

Частота бессимптомного ТГВ. Бессимптомный дистальный ТГВ диагностировали у 8/99 пациентов (8,1%) с АНЦА-ассоциированными васкулитами, в том числе у 3/76 (4,1%) с ГПА, 3/13 (23,1%) с МПА и 2/14 (14,3%) с ЭГПА. Частота бессимптомного ТГВ была выше у пациентов с признаками активности васкулита – 12,5% (8/64). Увеличение частоты ТГВ при наличии активности васкулита было сходным у пациентов с ГПА (3/45, 6,7%), МПА (3/9 33,3%) и ЭГПА (2/10, 20,0%). У 6 из 8 пациентов ТГВ был выявлен в течение 6 месяцев после установления диагноза васкулита, а у 2 – через 14 и 92 месяцев после начала болезни, однако в период активности васкулита. У всех пациентов с ТГВ риск развития ВТЭО по шкале Padua Prediction Score был низким (1-2 балла).

В контрольной группе наблюдали 2 (0,4%) случая бессимптомного дистального ТГВ у 514 пациентов (ОР, стандартизованное по полу и возрасту, – 22,5; 95% ДИ 4,7-107,7). Количество пациентов с МПА и ЭГПА было небольшим, поэтому доверительные интервалы ОР были широкими. Тем не менее, увеличение частоты ТГВ по сравнению с контролем было статистически значимым у больных со всеми АНЦА-ассоциированными васкулитами (рис. 1).

Сравнение пациентов с ТГВ и без ТГВ. Группы пациентов с ТГВ (n=8) и без ТГВ (n=91) были сопоставимы по среднему возрасту и ИМТ. Доля мужчин была выше среди пациентов с ТГВ, однако разница не достигла статистической значимости. Срок от момента установления диагноза до УЗДГ был достоверно меньше у пациентов с ТГВ (17,9 против 87,2 месяцев, $p<0,001$). В этой группе была достоверно ниже кумулятивная доза

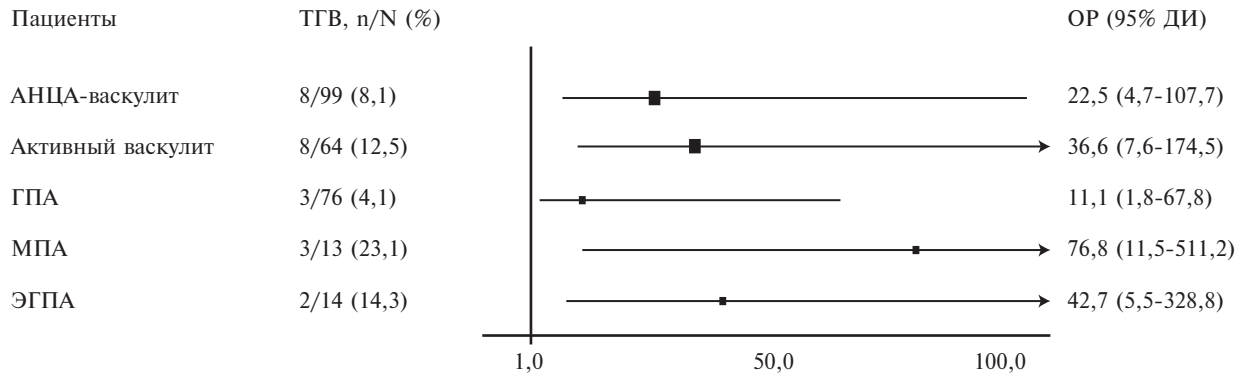


Рис. 1. Отношение рисков бессимптомного ТГВ у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами

циклофосфамида. Активность васкулита статистически значимо чаще отмечалась в группе пациентов с ТГВ (100% против 61,%, p=0,029), в то время как частота традиционных факторов риска (например, ожирения, пожилого возраста, сахарного диабета, ТГВ в анамнезе) не отличалась между группами. Следует отметить, что ВТЭО в анамнезе отсутствовали у всех пациентов с бессимптомным ТГВ и имелись у 8,8% больных без ТГВ. Средний уровень АНЦА у пациентов с бессимптомным ТГВ был недостоверно выше, чем у пациентов без ТГВ (48,8 и 6,4 МЕ/мл, соответственно).

Исходы. Всем 8 пациентам с ТГВ были назначены антикоагулянты (низкомолекулярный гепарин/варфарин или ривароксабан). Два из 8 пациентов выбыли из-под наблюдения. Длительность наблюдения остальных пациентов составила в среднем 12,2 (3-21) мес. За время наблюдения случаев тромбоэмболии легочной артерии не было. Один больной умер от острого инфаркта миокарда через 3 месяца после проведения УЗДГ, у 1 больной развился посттромбофлебитический синдром, в 1 случае отмечена полная регрессия тромба, в 3 – реканализация пораженной вены.

Обсуждение

В нашем исследовании выявлено более чем 20-кратное увеличение частоты бессимптомного ТГВ у больных АНЦА-ассоциированными васкулитами по сравнению с таковой в контрольной группе пациентов без аутоиммунных заболеваний, сопоставимых по полу и возрасту. Риск развития ВТЭО был повышен у пациентов со всемя тремя васкулитами, особенно при наличии активности заболевания и в первые несколько месяцев после установления диагноза. Полученные данные не могут быть объяснены наличием традиционных факторов риска ВТЭО, поскольку их частота была очень низкой в обеих группах. Практически у всех пациентов риск развития ВТЭО, который оценивали с помощью шкалы Padua Prediction Score, был низким. Данная шкала используется для выделения групп низкого и высокого риска ВТЭО среди госпитализированных

ТАБЛИЦА 2. Демографические, клинические характеристики и факторы риска у пациентов с ТГВ и без ТГВ

	Пациенты с ТГВ (n=8)	Пациенты без ТГВ (n=91)	n
Мужской пол, n (%)	4 (50,0)	28 (28,3)	0,265
Средний возраст	56,9 (48-72)	53,8 (16-80)	0,760
Средний ИМТ, кг/м^2	26,1	27,6	0,599
Активность васкулита, n (%)	8 (100,0)	56 (61,5)	0,029
Время от диагноза до УЗДГ			
Среднее, мес	17,9 (1-93)	87,2 (3-366)	<0,001
≤6 месяцев, n (%)	5 (62,5)	4 (4,4)	<0,001
АНЦА (+) на момент УЗДГ, n (%)	2 (25,0)	22 (24,2)	1,000
Средний титр АНЦА, МЕ/мл	48,6	6,4	0,089
Средний балл Padua Prediction Score	1,25 (1-2)	1,62 (1-5)	0,399
Факторы риска, n (%)*			
ИМТ>30 кг/м^2	2 (25,0)	23 (25,3)	0,986
Сахарный диабет	2 (25,0)	12 (13,2)	0,358
ТГВ в анамнезе	0 (0,0)	8 (8,8)	0,382
Возраст >70 лет	1 (12,5)	7 (8,1)	0,659
Кумулятивная доза ЦФА, г	12,6	51,8	0,062
Средняя доза кортикостероидов на момент УЗДГ, мг/сут	38,8	10,8	<0,001

Примечание: УЗДГ – ультразвуковая допплерография, ИМТ – индекс массы тела, ЦФА – циклофосфамид, ГКС – глюкокортикостероиды. *Другие факторы риска (острый инфаркт миокарда/ишемический инсульт, известное тромбофилическое состояние, сердечная/дыхательная недостаточность, злокачественная опухоль, длительная иммобилизация, травма/хирургическое вмешательство, заместительная гормональная терапия) выявлены не были.

пациентов и определения целесообразности тромбопрофилактики [14]. У пациентов с ТГВ средние доза глюкокортикостероидов и уровень АНЦА были выше, чем у пациентов без ТГВ. Эти различия были ожидаемыми, так как у всех пациентов с ТГВ имелись признаки активности васкулита. Нельзя исключить, что лечение глюкокортикостероидами могло способствовать увеличению частоты ТГВ, учитывая их протромбогенную активность [17]. Частота бессимптомного ТГВ у пациентов контрольной группы оказалась низкой (0,4%) и сопоставимой с таковой (1,8%) в недавно опубликованном исследовании M. Zubrow и соавт. (2014), которые проводили УЗДГ вен нижних конечностей с целью скринига ТГВ 1071 госпитализированному пациенту в течение 48 ч после поступления в стационар [18].

Каково клиническое значение полученных нами данных? Следует ли проводить УЗДГ нижних конечностей всем пациентам с признаками активности АНЦА-ассоциированного васкулита? Является ли бессимптомный ТГВ, выявленный при помощи УЗДГ, показанием к назначению антикоагулянтов, или таких пациентов необходимо наблюдать для оценки прогрессирования тромбоза?

Прогностическое значение бессимптомного ТГВ в остается спорным [19]. К тому же в нашем исследовании у всех пациентов был диагностирован изолированный дистальный ТГВ, который приводит к развитию ТЭЛА значительно реже, чем проксимальный ТГВ [20]. Тем не менее, опубликованы исследования, демонстрирующие клиническое значение дистального ТГВ, который по крайней мере следует своевременно диагностировать [21]. В руководстве Американской коллегии торакальных врачей (ACCP) указано, что применение дополнительных диагностических методов не рекомендуется только в тех случаях, когда вероятность наличия или прогрессирования дистального ТГВ у пациента низкая [22]. Соответственно, высокая частота дистального ТГВ в нашем исследовании может служить основанием для проведения УЗДГ всем пациентам с активным АНЦА-васкулитом или как минимум в первые несколько месяцев после установления диагноза.

Без лечения дистальный ТГВ в 15% случаев распространяются на проксимальные вены нижних конечностей [23] и даже при бессимптомном течении может привести к развитию посттромбофлебитического синдрома [24]. Факторами риска проксимального распространения тромбоза являются повышение уровня Д-димера, локализация тромбоза вблизи проксимальных вен, одновременное поражение нескольких вен, размер тромба >7 мм, отсутствие обратимого провоцирующего фактора ТГВ, активное онкологическое заболевание, ВТЭО в анамнезе [22]. Для АНЦА-ассоциированных васкулитов характерно персистирующее воспаление, которое хотя и не относится к указанным факторам риска, тем не менее может ухудшить течение дистального ТГВ, по крайней мере у части пациентов.

Выбор тактики ведения дистального ТГВ у пациентов с АНЦА-ассоциированными васкулитами сложен, учитывая неопределенное клиническое значение ТГВ вен голени, особенно бессимптомного. При мета-анализе рандомизированных и когортных исследований R. De Martino и соавт. показали, что частота ТЭЛА (ОР 0,12, 95% ДИ 0,02-0,77, p=0,03) и распространения тромбоза (ОР 0,29, 95% ДИ 0,14-0,62, p=0,04) у пациентов с дистальным ТГВ значительно снижалась при лечении антикоагулянтами, однако методологическое качество проведенных исследований было низким [25].

В рекомендациях ACCP выделены два возможных варианта ведения пациентов с дистальным ТГВ: (1) назначение антикоагулянтов и (2) наблюдение и применение антикоагулянтов только при наличии признаков распространения ТГВ при УЗДГ в динамике (например, через 1 и 2 недели) [22]. Следует отметить, что данные рекомендации касаются только ТГВ, сопровождающегося клиническими проявлениями. У пациентов с бессимптомным ТГВ эффективность антикоагулянтной терапии в рандомизированных клинических исследованиях не изучалась, а польза ее может быть меньшей [22]. Однако наличие персистирующего воспаления, которое увеличивает риск развития клинически явных ВТЭО, может служить основанием для назначения антикоагулянтов пациентам с АНЦА-ассоциированными васкулитами и бессимптомным ТГВ, особенно если риск геморрагических осложнений расценивается как низкий. Если антикоагулянты были назначены, то их прием следует продолжить в течение не менее 3 месяцев. В нашем исследовании полный регресс или реканализация ТГВ в результате применения антикоагулянтов были достигнуты у 4 из 6 пациентов, тогда как у 1 пациента развился умеренно выраженный посттромбофлебитический синдром, а 1 пациент умер от острого инфаркта миокарда.

Наше исследование имеет определенные ограничения. Мы не измеряли содержание Д-димера, так как оно может быть повышено при активном АНЦА-ассоциированном васкулите и при отсутствии ВТЭО [26]. Кроме того, мы не оценивали наличие мутаций в генах тромбофилии, поскольку клинические факторы риска являются более надежными предикторами рецидивирующих ВТЭО. Соответственно, именно они, а не генетические дефекты, определяют длительность антикоагулянтной терапии [27]. Кроме того, генетические тесты дорогостоящие и не могут быть использованы для широкого скрининга.

Полученные нами данные подтверждают увеличение риска развития ВТЭО у пациентов с активными АНЦА-ассоциированными васкулитами. Высокая частота бессимптомного ТГВ, выявленного с помощью УЗДГ вен нижних конечностей, обосновывает расширение показаний к проведению этого исследования в качестве скринингового в течение 6 месяцев после установления диагноза васкулита. Клиническое значение изолированного дистального ТГВ, особенно бессимптомного, окончательно не установлено, однако его ближайшие и отдаленные исходы могут оказаться неблагоприятными, а персистирующее воспаление и длительная терапия

глюкокортикостероидами могут способствовать распространению тромбоза и развитию тромбоэмболических осложнений. Следовательно, применение пероральных антикоагулянтов может быть оправданным у пациентов с активным АНЦА-ассоциированным васкулитом в случае выявления бессимптомных ТГВ при скрининговом УЗДГ.

1. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e195S-226S.
2. Cruveilhier J. Inflammation of the pulmonary artery and lobular pneumonia followed by phlebitis. In: Long BR, editor. Selected Readings in Pathology. London: Baillière Tindal and Cox; 1929.
3. Lee JJ, Pope JE. A meta-analysis of the risk of venous thromboembolism in inflammatory rheumatic diseases. Arthritis Res Ther 2014;16(5):435.
4. Aviña-Zubieta JA, Bhole VM, Amiri N, Sayre EC, Choi HK. The risk of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in giant cell arteritis: a general population-based study. Ann Rheum Dis 2016;75(1):148-54.
5. Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT, Tibbs AK, Allen NB, Davis JC, et al. Brief communication: high incidence of venous thromboticevents among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study. Ann Intern Med 2005;42:620–6.
6. Weidner S, Hafezi-Rachti S, Rupprecht HD. Thromboembolic events as a complication ofantineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Arthritis Rheum 2006;55:146–9.
7. Stassen PM, Derks RP, Kallenberg CG, Stegeman CA. Venous thromboembolism in ANCAassociated vasculitis – incidence and risk factors. Rheumatology (Oxford) 2008;47:530–4.
8. 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 polyarteritisnodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. Ann Rheum Dis 2009;68(4):564-7.
9. 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;66(12):1910-4.
10. Novikov P, Makarov E, Moiseev S, Meshkov A, Strizhakov L. Venous thromboembolic events in systemic vasculitis. Ann Rheum Dis 2015;74(3):e27.
11. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D, et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. Rheumatology (Oxford) 2014;53(12):2306-9.
12. 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):1-11.
13. Новиков П.И., Семенкова Е.Н., Моисеев С.В. Современная номенклатура системных васкулитов. Клин фармакол тер 2013;22(1):70-4.
14. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identifi cation of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. J Thromb Haemost 2010;8(11):2450-7.
15. BlannAD, Lip GY. Venous thromboembolism. Br Med J 2006;332:215-9.
16. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD et al. Diagnosis of DVT: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl.):e351S–418S.
17. Johannesdottir SA, Horvath-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;173:743–52.
18. Zubrow MT, Urie J, Jurkovitz C, Jiang X, Bowen JR, DiSabatino A, et al. Asymptomatic deep vein thrombosis in patients undergoing screening duplex ultrasonography. J Hosp Med 2014;9(1):19-22.
19. Bounameaux H, Agnelli G. Symptoms and clinical relevance: A dilemma for clinical trials on prevention of venous thromboembolism. Thromb Haemost 2013;109:585–8.
20. Galanaud JP, Sevestre MA, Genty C, Kahn SR, Pernod G, Rolland C, et al; OPTIMEV-SFMV investigators. Incidence and predictors of venous thromboembolism recurrence after a first isolated distal deep vein thrombosis. J Thromb Haemost 2014;12(4):436-43.
21. Galanaud JP, Bosson JL, Quéré I. Risk factors and early outcomes of patients with symptomatic distal vs. proximal deep-vein thrombosis. Curr Opin Pulm Med 2011;17(5):387-91.
22. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e419S-94S.
23. Masuda EM, Kistner RL, Musikasinthorn C, Liquido F, Geling O, He Q. The controversy of managing calf vein thrombosis. J Vasc Surg 2012;55(2):550-61.
24. Wille-Jørgensen P, Jorgensen LN, Crawford M. Asymptomatic postoperative deep vein thrombosis and the development of postthrombotic syndrome. A systematic review and metaanalysis. Thromb Haemost 2005;93(2):236-41.
25. De Martino RR, Wallaert JB, Rossi AP, Zbehlik AJ, Suckow B, Walsh DB. A meta-analysis of anticoagulation for calf deep venous thrombosis. J Vasc Surg. 2012;56(1):228-37.
26. Ma TT, Huang YM, Wang C, Zhao MH, Chen M. Coagulation and fibrinolysis index profile in patients with ANCA-associated vasculitis. PLoS One 2014;9(5):e97843.
27. Ho WK, Hankey GJ, Eikelboom JW. Should adult patients be routinely tested for heritable thrombophilia after an episode of venous thromboembolism? Med J Aust 2011;195(3):139-42.

Asymptomatic deep vein thrombosis in patients with ANCA-associated vasculitis

E.A. Makarov, S.V. Moiseev, P.I. Novikov, N.M. Bulanov, A.E. Sherimova, U. Kolonina, E. Minakova

Aim. To evaluate the prevalence of asymptomatic deep vein thrombosis (DVT) detected with duplex ultrasonography in the consecutive patients with ANCA-associated vasculitis.

Material and methods. Ninety nine consecutive patients with ANCA-associated vasculitides were screened for asymptomatic DVT by venous color duplex ultrasonography. For estimation of the risk of VTE we used the Padua Prediction Score. The control group was composed of 514 consecutive patients of comparable average age and gender and without signs and symptoms of VTE who were referred for venous duplex ultrasonography to the same laboratory.

Results. Asymptomatic distal DVT was found in 8 of 99 patients (8.1%) with ANCA-associated vasculitis and in 2 of 514 control patients (0.4%). The age- and gender-adjusted hazard ratio for DVT in patients with ANCA-associated vasculitis was 22.5 (95% confidence interval 4.7 to 107.7) as compared with the control group. This association was similar in patients with different vasculitides and even stronger in the presence of active inflammation and within the first 6 months after diagnosis. The prevalence of classic risk factors associated with VTE (e.g. obesity, elderly age, diabetes mellitus, a history of VTE) did not differ significantly between patients with and without asymptomatic DVT. All 8 patients with DVT were at a low risk of VTE according to the Padua Prediction Score.

Conclusion. A high prevalence of asymptomatic DVT detected by venous ultrasonography justifies a wider screening within the first 6 months after diagnosis of ANCA-associated vasculitis, though the clinical relevance of isolated distal DVT, especially asymptomatic, is not clearly established.

Keywords. *ANCA associated vasculitis, deep vein thrombosis, risk factors, ultrasonography.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (4), 47-51.

МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии у больных ИБС: новые рекомендации Американской коллегии кардиологов/ Американской ассоциации сердца

А.Б. Сумароков

Институт кардиологии им А.Л. Мясникова, ФГУП РКНПК МЗ РФ, Москва

В статье содержится краткое изложение недавно опубликованных (март 2016 г.) рекомендаций Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) по продолжительности двойной антитромбоцитарной терапии после имплантации коронарного стента больным ИБС и острым инфарктом миокарда и у больных стабильной стенокардией.

Ключевые слова. *ИБС, коронарный стент, двойная антитромбоцитарная терапия, продолжительность лечения.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (4), 52-56.

Вышли в свет новые рекомендации Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца (ACC/AHA), касающиеся длительности двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Несмотря на достаточно большой опыт применения ДАТТ у пациентов, перенесших имплантацию коронарных эндопротезов, многие практические вопросы при выборе продолжительности лечения не имели четкого ответа. Частично восполнить этот пробел призваны рекомендации ACC/AHA, опубликованные в марте 2016 года в журнале Circulation [1]. За прошедшие годы ДАТТ стали назначать по более широким показаниям, в том числе не только после коронарных вмешательств, но и после инфаркта миокарда, аорто-коронарного шунтирования (АКШ), имплантации эндопротезов в периферические (некоронарные) сосуды, а также в неврологии. При выборе продолжительности лечения врачи всегда опирались на данные о прогнозе, полученные в крупных клинических исследованиях. Первоначально, когда для восстановления коронарного кровотока проводили ангиопластику без стентирования, продолжительность ДАТТ не превышала 3 месяцев, однако в последующем рекомендуемая ее длительность в большинстве рассматриваемых клинических ситуаций увеличилась. За прошедшие годы были установлены факторы, оказывающие влияние на прогноз эндоваскулярного вмешательства: (1) общеклинические показатели, (2) состояние коронарного русла, (3) особенности стента и вмешательства, (4) клинико-фармакологические свойства антиагрегантов, (5) генетические факторы, определяющие состояние гемостаза и метаболизм препаратов, (6) особенности социального положения и личности больного. Каждая из этих групп включает в себя достаточно большое число разных показателей, с которыми приходится считаться при выборе тактики лечения. В той или иной степени они учитываются при определении не только показаний к вмешательству, но и рекомендуемой продолжительности лечения. Значение каждого из этих факторов для прогноза заболевания существенно различается, но практически каждый из них может оказаться решающим в случае нежелательного исхода. Внушительный перечень прогностически важных факторов еще раз подчеркивает сложность проблемы.

Рекомендации ACC/AHA подготовлены на основе большого числа рандомизированных клинических исследований, выполненных за последние годы, и

Адрес: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

вышедших в 2011-2015 гг. рекомендаций ACC/AHA по ведению больных после АКШ (2011) [2] и чрескожных вмешательств на коронарных артериях (2011) [3], больных стабильной ИБС (2012) [4], больных острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом сегмента ST (2013) [5] и больных ОКС без подъема сегмента ST (2014) [6,7], а также больных сердечно-сосудистыми заболеваниями при несердечных операциях (2014) [8].

Авторы новых рекомендаций поставили перед собой задачу ответить на следующие ключевые вопросы:

1. Отличаются ли эффективность ДАТТ в профилактике атеротромботических осложнений и частота кровотечений после имплантации эндопротеза у больных с разными формами ИБС при продолжительности лечения 3-6 месяцев и 1 год?

2. Отличаются ли смертность, частота ишемических осложнений, тромбоза стента и кровотечений после имплантации стента нового поколения (не первого) с лекарственным покрытием при 12-месячной или более длительной (18-48 мес) ДАТТ?

3. Позволяет ли увеличение длительности ДАТТ более 1 года достичь дополнительного снижения смертности и частоты ишемических осложнений у клинически стабильных больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда 12 месяцев назад и имплантацию коронарного стента, по сравнению с таковыми в сопоставимой группе больных, получающих монотерапию аспирином?

В новых рекомендациях четко обозначены временные рубежи оценки эффективности ДАТТ (1, 3, 6 и 12 ме) и впервые рассмотрена возможность дальнейшего увеличения длительности терапии. Использованы результаты клинических исследований ISAR-SAFE, SECURITY, OPTIMIZE, RESET, EXCELENT, в которых сравнивали результаты ДАТТ продолжительностью до 6 и 12 месяцев после имплантации стента без лекарственного покрытия. В исследованиях PRODIGY и ITALIC сравнивали результаты 6- и 24-месячного лечения. Отдельно рассмотрены результаты лечения в группах больных, получавших ДАТТ более 12 мес (DAPT, ARCTIC-Interruption, DES-LATE, PRODIGY, OPTIDUAL), а также результаты продолжительного (более 12 мес) лечения больных, перенесших инфаркт миокарда (CHARISMA, PEGASUS-TIMI 54), и результаты мета-анализов, посвященных ДАТТ.

Основные положения обновленных рекомендаций можно сформулировать следующим образом:

1. Интенсификация антитромбоцитарной терапии, как и увеличение ее продолжительности приводят к снижению риска ишемических осложнений и увеличению риска кровотечений. Решение о выборе тактики лечения требует индивидуальной оценки соотношения риск/польза.

2. Краткосрочная ДАТТ обоснована у больных с низким риском ишемических событий и высоким риском кровотечений, в то время как длительная ДАТТ показана пациентам с высоким риском ишемических событий и низким риском кровотечений.

3. Прежние рекомендации по продолжительности ДАТТ базировались на результатах исследований у больных с имплантированным стентом с лекарственным покрытием первого поколения, которые в настоящее время используются редко. Эндопротезы второго поколения имеют существенно лучший профиль безопасности. Новые рекомендации рассчитаны именно на использование стентов второго поколения.

4. В рекомендациях объединена тактика лечения антиагрегантами после острого инфаркта миокарда как с подъемом, так и без подъема сегмента ST, так как оба варианта являются компонентами ОКС.

5. Имеющиеся данные позволяют судить об эффективности ДАТТ в течение не более 4 лет. Более длительная терапия не изучалась.

6. Рекомендуемые дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) составляют 75-100 мг/сут; прием препарата следует продолжать пожизненно.

Максимальная длительность ДАТТ в завершенных исследованиях составляет 48 месяцев. На практике можно встретить больных, получающих ДАТТ в течение более длительного времени, например, в случае повторных эндоваскулярных вмешательств, требующих возобновления или продолжения ДАТТ, или развития инфаркта миокарда после стентирования с неполной реваскуляризацией коронарных артерий или вследствие рестеноза. Опыт наблюдения за такими больными послужил основанием для увеличения длительности терапии. Однако не следует забывать, что важнейшим фактором при решении вопроса о продолжительности лечения служит соотношение индивидуального риска кровотечения и ишемических событий. Продление терапии сопровождается повышением риска кровотечений. У больных среднего возраста, получающих лечение антиагрегантами, он несколько ниже риска ишемических событий [9], но отчетливо повышается с возрастом и зависит от принимаемого препарата и дозы, а также сопутствующих заболеваний. Риск ишемических событий зависит от возраста, состояния сосудов, степени выраженности факторов риска, адекватности терапии, сопутствующих заболеваний. При длительной ДАТТ следует регулярно оценивать риск как ишемических, так и геморрагических (в частности путем повторной эндоскопии) осложнений и при необходимости корректировать терапию. Целесообразно также учитывать опасность возможных лекарственных взаимодействий при полипрагмазии, особенно в пожилом возрасте.

Классы рекомендаций и их доказательность. В новых рекомендациях несколько изменена классификация рекомендаций. Как и прежде, выделены три класса рекомендаций: I класс – “строго показано” (польза выполнения рекомендации намного превышает риск); II класс разделен на подклассы A – “показания умеренной силы” (польза явно превышает риск) и B – “показания слабой силы” (польза все же превышает риск); III класс – “опасно” (нет пользы/польза сопоставима с возможным риском или опасно). При оценке доказательности выделены 5 градаций: A – данные высокого

качества, B-R – менее убедительные данные, полученные в рандомизированных исследованиях, B-NR – данные, полученные в нерандомизированных исследованиях; C-LD (limited data) – наблюдательные исследования, регистры; C-EO (expert opinion) – экспертная оценка, базирующаяся на клиническом опыте.

Длительность ДАТТ у больных стабильной ИБС. Больные хронической ИБС, которым не проводились чрескожное коронарное вмешательство или АКШ, не нуждаются в ДАТТ, поскольку нет доказательств ее пользы у этой категории больных (класс III/B-R). Больные стабильной ИБС, перенесшие чрескожное коронарное вмешательство, после имплантации непокрытого стента должны получать ДАТТ (с применением клопидогрела) как минимум 1 месяц (класс I/A). Если через указанный срок угроза кровотечения отсутствует (включая перенесенное ранее на фоне ДАТТ кровотечение, коагулопатию, прием пероральных антикоагулянтов), терапия может быть продолжена до следующих контрольных точек (6-12 месяцев), когда принимают решение по тактике дальнейшего лечения (класс IIb/A). Больные стабильной ИБС, которым был имплантирован покрытый стент, должны принимать клопидогрел + АСК (75-100 мг) не менее 6 месяцев (класс I/B-NR), когда необходимо оценить риск кровотечения. При отсутствии угрозы геморрагических осложнений желательно продлить ДАТТ до года, после чего определяют дальнейшую тактику лечения. У пациентов со стабильной ИБС, перенесших ранее имплантацию покрытого или непокрытого эндопротеза и хорошо переносивших ДАТТ, целесообразно ее продление (класс IIb). Если у больного стабильной ИБС, получающего ДАТТ, риск кровотечения высокий, то ингибитор рецепторов $P2Y_{12}$ можно отменить через 3 месяца после вмешательства (класс IIb/C-LD).

Длительность ДАТТ у пациентов с ОКС. Пациенты с ОКС должны получать ацетилсалициловую кислоту и ингибиторы рецепторов $P2Y_{12}$ тромбоцитов. В большинстве исследований, проведенных у таких пациентов, показана эффективность ДАТТ в течение не менее 12 месяцев. Если больному с ОКС выполнена чрескожная реваскуляризация, то ДАТТ следует продолжать минимум в течение 12 месяцев независимо от типа стента (покрытый или непокрытый) (I/B-R), предпочтительно с применением тикагрелора (IIa/B-R) или прасугрела (при отсутствия высокого риска кровотечения и перенесенного инсульта; IIa/B-R). Через 12 месяцев целесообразно повторно оценить возможный риск ишемических осложнений и кровотечений и принять решение о прекращении или продолжении ДАТТ. При хорошей переносимости терапия может быть продолжена в течение более длительного срока (IIb/A), в то время как в случае перенесенного кровотечения, лечения непрямыми антикоагулянтами, при наличии высокого риска кровотечений тиенопиридин следует отменить (C-LD). Отменять второй антиагрегант можно через 6 месяцев.

Особую сложность представляют случаи, когда ДАТТ проводится на фоне фибринолитической терапии. Согласно представленным рекомендациям применение клопидогрела продолжают в течение 14 дней (I/A), после чего принимают решение о возможности продления терапии (I/C-EO). У больных, получающих ДАТТ в сочетании с фибринолитиком, доза АСК не должна превышать 81 мг/сут (в России принято 75 мг/сут) (I/B-NR). При отсутствии угрозы кровотечения больные ОКС, получавшие ДАТТ и фибринолитики, могут продолжать двойную антитромбоцитарную терапию и после завершения годичного курса (IIb/A). Если выполнена чрескожная реваскуляризация, ДАТТ (предпочтительно аспирином + тикагрелором) следует проводить в течение года (IIa/B-R). При угрозе кровотечения пациенты могут быть переведены на монотерапию АСК через 6 месяцев.

Длительность ДАТТ после пластики коронарных артерий. Продолжительность ДАТТ у этой группы больных по-прежнему определяется с учетом типа стента. Решение о продлении терапии более 6-12 месяцев у больных с имплантированным стентом с лекарственным покрытием принимают с учетом соотношения риска ишемии и кровотечения. Увеличение длительности ДАТТ сопровождается уменьшением риска ишемических осложнений и тромбозов стента (до 1-2%) и ростом частоты геморрагических осложнений (около 1%). Использование стентов нового поколения, особенно покрытых эверолимусом, ассоциируется с более низкой частотой тромбозов стента. Соотношение риск/польза при длительной ДАТТ у больных, перенесших ОКС, более благоприятное, чем при стабильной ИБС [10] .

Биодеградируемые стенты (третьего-четвертого поколения) изучались в исследованиях продолжительностью от 6 до 12 месяцев. Ожидается, что их применение позволит сократить длительность ДАТТ. Поскольку эти стенты (кроме одного типа) пока не зарегистрированы в США, длительность ДАТТ после их имплантации в данных рекомендациях не обсуждается.

Хирургические вмешательства. После операций на коронарных сосудах в острой стадии инфаркта миокарда ДАТТ продолжают в течение по крайней мере 12 месяцев. Если необходимо оперативное вмешательство на фоне ДАТТ, рекомендуется продолжить, по возможности, прием аспирина, а лечение блокаторами $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов следует возобновить как можно раньше после операции (I/C-EO). Польза внутривенного введения антиагрегантных препаратов во время перерыва в ДАТТ (*bridging therapy*) перед операцией пока убедительно не доказана.

Эффективность ДАТТ в профилактике стеноза венозного шунта у оперированных больных стабильной ИБС была показана только в 1 из 5 контролируемых клинических исследований (IIb/B-NR). Однако применение АСК, особенно на протяжении первого года после операции, безусловно снижает риск неблагоприятных событий. Если коронарное шунтирование проводится после чрескожного вмешательства на коронарных

артериях, то после операции ДАТТ следует продолжать до истечения рекомендованного срока ранее назначенной терапии (класс I/C-EO). Продолжительность ее в данной ситуации может варьироваться от 4 недель до более 12 месяцев в зависимости от клинической ситуации.

Плановые некардиальные операции у больных, получающих ДАТТ после чрескожного коронарного вмешательства, могут быть выполнены не ранее, чем через 30 дней после имплантации непокрытого стента (I/B-NR).

В исследовании DAPT увеличение длительности ДАТТ с 1 до 2,5 лет ассоциировалось с увеличением общей смертности на 0,5%, в основном за счет онкологических заболеваний. Однако эти данные не были подтверждены в дополнительных мета-анализах и подвергнуты сомнению членами рабочей группы, готовившей рекомендации.

Фармакологический аспект при выборе продолжительности лечения. При проведении ДАТТ пациенты должны получать АСК в дозе не менее 75-100 мг/сут, так как в более низкой дозе она не оказывает эффективного действия на активированные тромбоциты. В случае повышенного риска желудочно-кишечного кровотечения возможно применение ингибиторов протонной помпы, хотя назначать их всем пациентам не следует (класс III). Применение клопидогрела обосновано при плановом чрескожном вмешательстве у больных стабильной ИБС и пациентов, которым ранее проведено коронарное шунтирование. Тикагрелор имеет преимущества перед клопидогрелом у пациентов с ОКС, перенесших и не перенесших чрескожную реваскуляризацию, если отсутствуют противопоказания к его назначению, такие как пожилой возраст, низкая масса тела, перенесенные инсульт или транзиторная ишемическая атака (IIa/B-R). В исследовании PLATO тикагрелор (90 мг два раза в сутки) превосходил клопидогрел по эффективности в профилактике ишемических осложнений (инфаркт, тромбоз стента), но чаще вызывал кровотечения. В исследовании PEGASUS у больных стабильной ИБС, перенесших инфаркт миокарда, доза 60 мг два раза в сутки по соотношению риск/польза имела преимущество перед дозой 90 мг два раза в сутки. В настоящее время этот вопрос продолжает изучаться.

Прасугрел может быть назначен пациентам с ОКС при отсутствии высокого риска кровотечения (IIa/B-R). Он противопоказан при наличии инсульта или транзиторной ишемической атаки в анамнезе (III/B-R).

Больные стенокардией напряжения и фибрилляцией предсердий после стентирования коронарной артерии нуждаются в тройной антитромботической терапии (АСК + ингибитор тиенопиридиновых рецепторов + пероральный антикоагулянт), которая приводит к 2-3-кратному росту частоты геморрагических осложнений по сравнению с таковой при лечении пероральными антикоагулянтами. Перед назначением тройной терапии необходимо оценить риск тромбоэмболических осложнений (CHA_2DS_2-VASc) и кровотечений (HAS-BLED). Тройную терапию следует назначать на возможно более короткий срок. У отдельных больных возможна комбинированная терапии антикоагулянтом и клопидогрелом без АСК. При приеме варфарина международное нормализованное отношение следует поддерживать в пределах 2,0-2,5. АСК (75-100 мг/сут) предпочтительно сочетать с клопидогрелом, так как применение тикагрелора или прасугрела может привести к более значительному увеличению риска кровотечения или инсульта. При наличии желудочно-кишечных кровотечений в анамнезе назначают также блокатор протонной помпы.

ТАБЛИЦА 1. Шкала DAPT

Показатель	Балл
Возраст старше 75 лет	-2
Возраст 65-74 года	-1
Возраст менее 65 лет	0
Курение на момент обследования	1
Сахарный диабет	1
Инфаркт миокарда на момент обследования	1
Инфаркт миокарда или коронарная ангиопластика в анамнезе	1
Диаметр стента менее 3 мм	1
Применение стента, покрытого паклитакселем	1
Сердечная недостаточность с фракцией выброса <30%	2
Венозный шунт	2

Примечание: Сумма баллов 2 и более ассоциирована с благоприятным соотношением польза/риск, что косвенно указывает на пользу увеличения сроков проведения ДАТТ, в то время как значение менее 2 косвенно указывает на неблагоприятный характер этого соотношения (польза продления терапии может оказаться ниже ожидаемой)

В качестве ориентира при выборе тактики и определении длительности ДАТТ в рекомендациях приводится разработанная по материалам исследования DAPT шкала рисков (табл. 1). Эта шкала позволяет оценить целесообразность завершения или продолжения приема одного из антиагрегантов в составе ДАТТ (обычно речь идет о блокаторе $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов) на основании наиболее важных клинических показателей (табл. 2), хотя без учета реактивности тромбоцитов вряд ли такое решение можно в полной мере считать индивидуальным.

Каковы суммарные результаты ДАТТ у больных ИБС? Частично ответить нна этот вопрос позволяют результаты исследования PEGASUS-TIMI 54: лечение тикагрелором 180 мг/сут в течение года позволило предотвратить 4 ишемических осложнения и ассоциировалось с развитием 4 кровотечений, в то время как снижение дозы до 120 мг/сут не вызывало увеличения частоты ишемических событий при некотором снижении частоты кровотечений [11]. Увеличение длительности ДАТТ повышает требования к контролю за угрозой геморрагических и ишемических осложнений.

1. Levine G, Bates ER, Bittl JA, et al., 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary heart disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines . Circulation, Published on-line, 29 march 2016.
2. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al, 2011 AHA/ACC guideline for coronary artery bypass surgery. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC,2011;58(24):1-88.
3. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al., 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline

ТАБЛИЦА 2. Факторы, увеличивающие риск ишемических или геморрагических осложнений при ДАТТ

Увеличение риска ишемических осложнений	Увеличение риска тромбоза стента	Увеличение риска кровотечения
Возраст Острый инфаркт миокарда Инфаркт миокарда в анамнезе Распространенный атеросклероз, в том числе коронарных артерий. Сахарный диабет Хроническая болезнь почек	ОКС Сахарный диабет Низкая фракция выброса (<40%) Стент первого поколения Дефекты установки стента – неправильный выбор размера, неполное расправление Малый диаметр сосуда Избыточная длина стента Бифуркационный стент Внутристентовый рестеноз	Кровотечение в анамнезе Прием пероральных антикоагулянтов Пожилой возраст Низкая масса тела Хроническая болезнь почек Анемия Прием кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов Женский пол Сахарный диабет

for percutaneous coronary intervention: A report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and Society for Cardiovascular Angiography and interventions, J Am Coll Cardiol 2011;58(24):e44-e122.
4. Fihn, SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol 2012;60(24):e44-e164.
5. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2013;127:529-55.
6. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non–ST-elevation acute coronary syndromes. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014, published on-line 23 sept 2014.
7. Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;130(25):e344-426.
8. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, et al. 2014 ACCF/AHA Guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;64(22):2373-405.
9. Matteau A, Yeh RW, Camenzind E, et al. Balancing long-term risks of ishemic and bleeding complications after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. Am J Cardiol 2015;116(5):686-93.
10. Yeh RW, Kerekiakis DJ, Steg G, et al on behalf of the DAPT Study Investigatitors. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2015;65(20):2211-21.
11. Bittl JA, Baber U, Bradley SM, Wijeysundera DN. Duration of dual antiplatelet therapy: a systematic review for the 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary heart disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2016, published on-line March 29, 2016.

Duration of dual antiplatelet therapy in CAD patients: the new American College of Cardiology/American Heart Association guidelines

A.B. Sumarokov

The article summarizes the new recommendations of the American College of Cardiology/American Heart Association on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary heart disease after stent implantation.

Key words. *CAD, stent, dual antiplatelet therapy, duration.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (3), 52-56.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Клинический опыт успешного применения серелаксина при лечении тяжелой застойной сердечной недостаточности

А.Е. Соловьева[1], С.В. Виллевальде[1,2], Л.А. Бабаева[1], А.С. Моисеев[2], А.С. Мильто[1,3], Ж.Д. Кобалава[1,2]

[1]Медицинский институт, ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов",
[2]Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
[3]ГБУЗ Городская клиническая больница №64 Департамента здравоохранения города Москвы

Острая сердечная недостаточность (ОСН) — клинический синдром, характеризующийся быстрым появлением или прогрессированием симптомов СН, гемодинамическими изменениями и частым развитием повреждения органов-мишеней. В последние годы большие надежды в лечении пациентов с ОСН связывают с новым лекарственным средством — серелаксином — рекомбинантной молекулой человеческого гормона релаксина-2. В представленном клиническом наблюдении у пациента с тяжелой декомпенсированной СН 48-часовая инфузия препарата сопровождалась быстрым уменьшением симптомов СН, увеличением диуреза, регрессом застоя по данным биоимпедансного векторного анализа, увеличением фракции выброса и ударного объема левого желудочка, снижением уровня NT-proBNP, маркеров повреждения печени, сывороточного креатинина, без развития нежелательных явлений.

Ключевые слова. *Острая сердечная недостаточность, лечение, серелаксин.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (4), 57-62.

Острая сердечная недостаточность (ОСН) — клинический синдром, характеризующийся быстрым появлением или усилением симптомов и признаков СН, требующий госпитализации и неотложной медицинской помощи [1]. ОСН является одной из главных медико-социальных проблем во всем мире в связи с большой распространенностью и ожидаемым ее увеличением на 46% к 2030 г., частыми повторными госпитализациями и высокими показателями смертности пациентов [2]. Ведущим патофизиологическим механизмом ОСН и фактором, определяющим потребность в госпитализации, является системный застой крови [3], уменьшение которого обеспечивает не только облегчение симптомов, но также может улучшить выживаемость пациентов и снизить риск повторных госпитализаций [4]. В реальной клинической практике полное устранение застоя крови остается сложной задачей. Петлевые диуретики могут быть недостаточно эффективными ввиду развития резистентности, феномена рикошета, вторичной нейрогуморальной активации [5]. Почти у каждого четвертого пациента перед выпиской из стационара сохраняются симптомы гипергидратации [6,7], в связи с чем главным направлением лечения пациентов с ОСН являются устранение застоя крови и достижение эуволемии. Помимо попыток изменения режима стандартной диуретической терапии, применения ультрафильтрации и натрийуретических доз антагонистов минералокортикоидных рецепторов, в последние годы большие надежды в лечении пациентов с ОСН связывают с серелаксином.

Серелаксин является рекомбинантной молекулой человеческого гормона релаксина-2 — важного медиатора адаптивных гемодинамических изменений во время беременности. Серелаксин уменьшает общее периферическое сосудистое сопротивление, увеличивает сердечный выброс, улучшает почечный кровоток и функцию почек [8-10]. У пациентов с ОСН в пилотном исследовании IIb фазы Pre-RELAX-AHF (n=234) [11] и крупном клиническом исследовании III фазы RELAX-AHF [12] (n=1161) добавление серелаксина в дозе 30 мкг/кг/сут к стандартной терапии привело к значительному уменьшению одышки, которую оценивали с

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

помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и анализа площади под кривой. Другие признаки застоя крови также существенно уменьшились. У пациентов, получавших серелаксин, реже наблюдалось ухудшение СН и повышение маркеров органного повреждения, таких как уровни тропонина, NT-proBNP, аминотрансфераз, креатинина, отмечалось снижение сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин в течение 180 дней на 37% (p=0,028) [12,13]. Серелаксин обладает рядом преимуществ по сравнению со стандартной терапией СН – краткосрочными положительными эффектами на симптомы СН и системный застой крови, благоприятным профилем безопасности в отношении повреждения органов-мишеней и долгосрочным позитивным влиянием на исходы СН. В России серелаксин зарегистрирован для применения у пациентов с ОСН и нормальным или повышенным АД одновременно со стандартной терапией, однако опыт применения препарата в российской популяции ограничен [14-17].

Приводится описание тяжелой декомпенсированной СН у пациента Т., 75 лет, травильщика (более 20 лет работал с плавиковой кислотой), без семейного анамнеза ранних сердечно-сосудистых осложнений. В течение 5 лет артериальная гипертония (до 200/100 мм рт. ст.), однако антигипертензивные препараты не получал. За год до госпитализации диагностирован сахарный диабет 2 типа. В течение года постоянно принимал метформин 1000 мг/сут и глимепирид 4 мг/сут. За 3 месяца до госпитализации отметил появление и постепенное нарастание отеков нижних конечностей, увеличение объема живота, низкую переносимость физических нагрузок. На фоне диуретической терапии фуросемидом 40 мг/сут и торасемидом 5 мг/сут отечный синдром сохранялся. В течение недели до госпитализации выраженная слабость, одышка при минимальной физической нагрузке, однократный эпизод лихорадки до 39°С, в связи с чем был госпитализирован в терапевтическое отделение скоропомощного городского стационара.

При поступлении состояние средней тяжести. В сознании. Положение ортопноэ (45°). Кожные покровы обычного цвета и влажности. Умеренный цианоз губ. Набухшие яремные вены 12 см. Массивный отечный синдром до степени анасарки – симметричные отеки ног до бедер, мошонки, передней брюшной стенки, поясницы, задней поверхности грудной клетки. Масса тела 103 кг. Окружность живота 123 см. Частота дыхательных движений 26 в минуту. Ослабление дыхания ниже углов лопаток с обеих сторон, там же ослабление голосового дрожания и притупление перкуторного звука. Хрипы не выслушиваются. Сатурация кислорода на воздухе 94%. Перкуторно: расширение границ сердца влево и вниз на 1 см, вправо на 2 см. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Акцент II тона на легочной артерии. Частота сердечных сокращений 120 в минуту. АД 130/80 мм рт. ст. Ненапряженный асцит. Размеры печени по Курлову 13/5-9-9 см, при пальпации край печени тугоэластической консистенции, закруглен. Стул и мочеиспускание не нарушены.

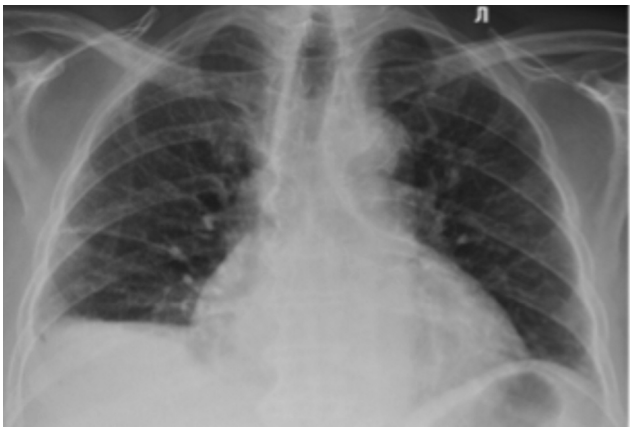


Рис. 1. Рентгенограмма грудной клетки при поступлении

На ЭКГ – фибрилляция предсердий, частота желудочковых сокращений 118 в минуту. Отклонение электрической оси сердца влево. Снижение вольтажа зубцов в стандартных отведениях, регресс зубца R в отведениях V1-V3. Одиночная желудочковая экстрасистолия.

Рентгенография легких – кардиомегалия, венозный застой в легких, правосторонний гидроторакс до переднего отрезка V ребра (рис. 1).

При эхокардиографии при поступлении дилатация всех полостей сердца (левое предсердие 4,8 см, конечный диастолический размер левого желудочка [ЛЖ] 5,8 см, конечный систолический размер ЛЖ 5,3 см, правый желудочек 3,2 см, правое предсердие 4,8 × 6,5 см), эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ 152 г/м^2, относительная толщина стенок 0,36), снижение фракции выброса ЛЖ до 20% на фоне диффузного снижения сократимости ЛЖ. Расширение нижней полой вены до 2,7 см (реакция на фазы дыхания <50%), легочная гипертония 2 степени, недостаточность митрального клапана 2 степени, недостаточность трикуспидального клапана 3 степени. Двусторонний гидроторакс, гидроперикард.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек: гепатоспленомегалия, расширение воротной вены, асцит (до 10 л).

В общем анализе крови при поступлении нейтрофильный лейкоцитоз 17,2 × 10^9/л без палочкоядерного сдвига, эритроциты 4,84 × 10^{12}/л, гемоглобин 130 г/л, СОЭ 14 мм/ч. В биохимическом анализе крови обращали на себя внимание повышение содержания С-реактивного белка до 88,2 мг/л, гипонатриемия 130 ммоль/л, гипопротеинемия 65 г/л, гипоальбуминемия 33 г/л, креатинин 111 мкмоль/л (СКФ$_{EPI}$ 56 мл/мин/1,73 м^2), снижение уровня холестерина до 2,66 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 1,79 ммоль/л, умеренное снижение холинэстеразы до 3,77 Ед/л. Гликемия натощак 9,2 ммоль/л, гликированный гемоглобин 7,28%. Показатели кислотно-основного состояния без значимых отклонений (pH 7,38). Коагулограмма в норме. В общем анализе мочи: глюкозурия 2,8 ммоль/л, лейкоциты 28-30 в поле зрения, эритроциты 2-4 в поле зрения, белок 0,66 г/л, кетоновые тела слабоположи-

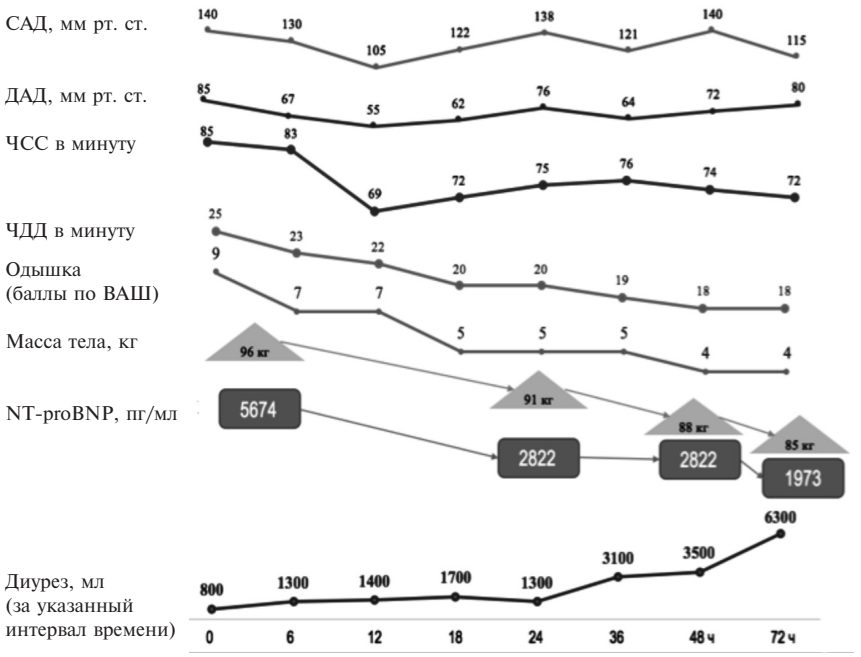


Рис. 2. Динамика клинико-лабораторных параметров во время инфузии серелаксина. 0 для диуреза (800 мл мочи) — диурез к 16:00 в день начала инфузии серелаксина

тельные.

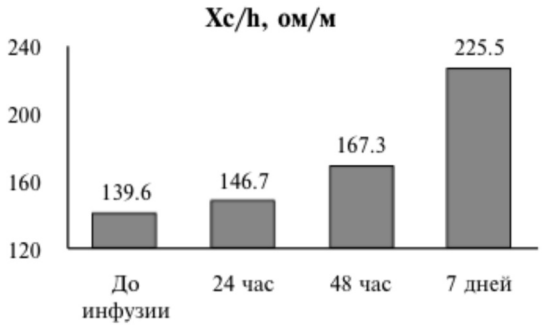
Таким образом, ведущим в клинической картине был синдром СН со сниженной ФВ и выраженным системным застоем крови. Поражение миокарда рассматривалось в рамках декомпенсации гипертонического сердца у пациента с длительным анамнезом неконтролируемой артериальной гипертонии. Не исключалась также роль аритмогенной и диабетической кардиомиопатии в генезе СН.

Пациент получал стандартную терапию СН — внутривенную инфузию изосорбида динитрата 1,2 мг/ч, фуросемид 60 мг внутривенно, фозиноприл 5 мг/сут, бисопролол 2,5 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут, дигоксин 0,125 мг/сут, антигипергликемические препараты — глибенкламид 7 мг/сут, метформин 500 мг два раза в сутки. Для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациента с декомпенсацией СН проводилась терапия гепарином 5000 Ед 3 раза в сутки подкожно. В связи с однократным эпизодом лихорадки на амбулаторном этапе, лабораторными признаками воспаления, лейкоцитурией, выраженным застоем крови по малому кругу кровообращения пациенту была эмпирически назначена терапия амоксициллином/клавуланатом 1,5 г 3 раза в сутки внутривенно. У пациента дважды наблюдались эпизоды гипогликемии до 2,2 ммоль/л, в связи с чем были отменены пероральные сахароснижающие средства, назначен инсулин гларгин 4 Ед подкожно, инъекции инсулина короткого действия под контролем суточной гликемии. На 5-е сутки госпитализации лабораторный воспалительный синдром и синдром мочевой инфекции регрессировали, протеинурия уменьшилась до 0,37 г/л. В течение недели отмечены небольшое снижение массы тела со 103 до 96 кг, в связи с чем была увеличена доза петлевых диуретиков, однако сохранялись отечно-асцитический синдром, одышка при минимальной физической нагрузке и в покое. Было принято решение добавить к терапии серелаксин в виде 48-часовой инфузии в дозе 30 мкг/кг/сут с учетом массы тела (3,5 мл). Перед инфузией препарата спонтанно восстановился синусовый ритм. Выявлен синдром холестаза (прямой билирубин 7 мкмоль/л [в 2 раза выше верхней границы нормы — ВГН], гамма-глутамилтранспептидаза 126 Ед/л [2,5 ВГН], щелочная фосфатаза 165 Ед/л [1,4 ВГН]), который считали следствием холестатического варианта сердечно-печеночного синдрома при декомпенсации СН. Обращало на себя внимание нарастание активности аминотрансфераз (АЛТ до 47 Ед/л, АСТ до 40 Ед/л) по сравнению со значениями при поступлении, а также значимое повышение содержания NT-proBNP до 5674 пг/мл.

АД перед началом инфузии серелаксина составило 140/85 мм рт. ст. Противопоказания к введению препарата отсутствовали. Субъективная оценка одышки пациентом — 9 баллов по 10-балльной ВАШ. У пациента имелись признаки тяжелой гипергидратации по данным биоимпедансного анализа (БИВА): активное сопротивление (Xc/h) — 139,6 Ом/м, реактивное (R/h) — 6,7 Ом/м. При эхокардиографии сохранялась дилатация нижней полой вены до 2,7 см, трикуспидальная регургитация 3 степени, легочная гипертония 2 степени, фракция выброса ЛЖ 24%.

Инфузия серелаксина привела к значительному уменьшению субъективных симптомов и признаков СН, увеличению диуреза и снижению систолического АД, частоты сердечных сокращений и дыхания и уровня NT-proBNP (рис. 2), увеличению активного и реактивного сопротивления по данным БИВА, что свидетельствовало об уменьшении гидратации (рис. 3). Уже через 6 ч после начала инфузии препарата выраженность одышки уменьшилась до 7 баллов по ВАШ, а через 24 ч — до 5 баллов. Кроме того, наблюдались уменьшение ортопноэ (2 подушки), степени набухания шейных вен (9 см) и массы тела на 5 кг (до 91 кг).

Во время 24-часовой инфузии серелаксина диурез составил 5700 мл (по сравнению с 2400 мл в предыдущие сутки при увеличении дозы петлевых диуретиков на 40 мг/сут). После 48-часовой непрерывной инфузии препарата состояние пациента стабилизировалось, существенно уменьшился отек поясницы и мошонки, сохранялись одышка при умеренной нагрузке (4 балла), ортопноэ (1 подушка), отеки голеней и стоп. Диурез за вторые сутки инфузии составил 6600 мл, масса тела снизилась до 88 кг. В связи с достигнутым выраженным диуретическим ответом для профилактики дегидрата-



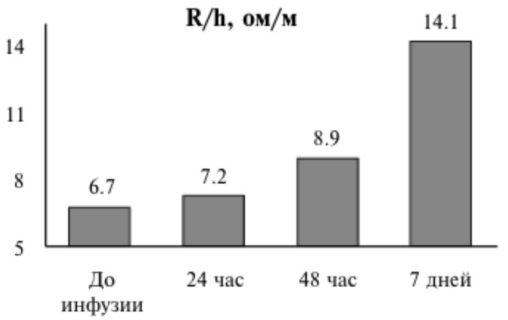


Рис. 3. Динамика застоя крови по данным БИВА на фоне инфузии серелаксина

ТАБЛИЦА 1. Влияние серелаксина на параметры левожелудочково-артериального сопряжения (ЛЖАС)

	До инфузии	24 ч	18-е сутки
Артериальный эластанс (Ea), мм рт. ст./мл/м^2	3,14	2,36	1,99
Левожелудочковый эластанс (Ees), мм рт. ст./мл/м^2	0,99	0,88	0,79
Индекс ЛЖАС (Ea/Ees)	3,17	2,68	2,52

ции и резкого снижения объема циркулирующей крови проводилась дополнительная инфузия солевых растворов в объеме 900 мл.

Инфузия серелаксина сопровождалась снижением частоты сердечных сокращений с 85 до 75 в минуту за первые 24 ч, до 72 в минуту за 48 ч. Частота дыхания за 48 ч уменьшилась с 28 до 18 движений в минуту. При клиническом измерении АД не было зафиксировано снижения систолического АД, требующего отмены или снижения дозы препарата.

При эхокардиографии в динамике отмечались увеличение фракции выброса ЛЖ до 27%, повышение ударного объема, существенное снижение трикуспидальной регургитации, нормализация диаметра нижней полой вены с сохранением реакции на фазы дыхания.

Терапия серелаксином привела к снижению индекса левожелудочково-артериального сопряжения, что является благоприятным эффектом у пациентов с СН с низкой фракцией выброса (табл. 1).

На фоне инфузии серелаксина выявлены снижение уровня креатинина сыворотки и увеличение СКФ, отсутствие значимого влияния на сывороточные концентрации натрия и постепенное улучшение показателей функции печени (рис. 4).

При суточном мониторировании АД в плечевой артерии и в аорте (BPlab Vasotens) максимальное снижение АД отмечалось в период 6-12 ч от начала инфузии (средний уровень систолического АД снизился на 19 мм рт. ст.), однако данный период приходился на ночное время, в связи с чем тенденция к снижению АД могла быть физиологической. В целом в течение 48-часового мониторирования не выявлено устойчивого изменения АД, а также прямых и косвенных показателей артериальной ригидности (табл. 2).

На следующие сутки после прекращения инфузии пациент был переведен в отделение терапии, где продолжил стандартную терапию СН (фозиноприл с титрованием дозы до 10 мг/сут, бисопролол 2,5 мг с увеличением дозы до 5 мг, спиронолактон 50 мг/сут, фуросемид 80 мг внутривенно, затем внутрь), гепарин 5000 Ед 3 раза в сутки подкожно. Сохранялся адекватный суточный диурез (около 2000-3000 мл) при отсутствии признаков ухудшения функции почек.

Перед выпиской на 18-е сутки клинические признаки застоя крови, в частности асцит, не определялись. За время госпитализации масса тела снизилась на 24,2 кг. На рентгенограмме органов грудной клетки венозный застой и правосторонний гидроторакс регрессировали (рис. 5). При БИВА активное сопротивление (Xc/h) увеличилось до 225,5 Ом/м, реактивное (R/h) – до 14,1 Ом/м, что соответствовало легкому застою. Улучшились

ТАБЛИЦА 2. Влияние серелаксина на АД и показатели ригидности артерий при суточном мониторировании АД в плечевой артерии и аорте (BPlab Vasotens)

Параметры	Интервал времени по отношению к инфузии серелаксина						
	3 часа до инфузии	0-6 ч	6-12 ч	12-24 ч	24-36 ч	36-48 ч	48-72 ч
САД, мм рт. ст.	140	135	121	133	144	132	141
Среднее АД, мм рт. ст.	108	104	94	107	116	106	116
ДАД, мм рт. ст.	89	74	72	78	83	80	82
ПАД, мм рт. ст.	50	60	49	55	61	52	59
ЧСС, в мин	84	78	71	72	76	78	69
СРПВ, м/с	12	11	10	12	13	13	13
Центральное САД, мм рт. ст.	129	120	110	122	135	122	130
Индекс аугментации, %	28	13	-2	14	35	30	27
Амплификация пульсового давления, %	135	135	131	128	125	129	129

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, АД – артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

Поступление — Выписка

Сутки госпитализации: I, V, VII, VIII, IX, X, XVIII

Фуросемид 60 мг в/в → 80 мг в/в → 120 мг в/в → 80 мг/сут
Изосорбида динитрат в/в
Фозиноприл 5 мг → 10 мг/сут
Бисопролол 2,5 мг → 5 мг/сут
Верошпирон 25 мг → 50 мг/сут
Гепарин 15т. Ед п/к

Инфузия серелаксина 30 мг/кг/мин: 0 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч

ФВ ЛЖ, %	20%		24%		27%		28%
УО ЛЖ, мл	40 мл		41 мл		55		55
ОБил, мкмоль/л	19,5		13		14		14
ПБил, мкмоль/л	10		7	7	7		5
АЛТ, Ед/л	16,5		47	40	34		23
АСТ, Ед/л	23,4		40	29	21		18
ЩФ, Ед/л			165	127	100		102
ГГТ, Ед/л			126	106	98		65
Альбумин, г/л		32,6			37		
СКр, мкмоль/л	111	99	83	74	62	75	89
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	56	64	79	86	92	85	73
Натрий, ммоль/л	130	135	136	135	136	140	137
Диурез, мл/сут	2500	1500	3600	5500	6700	6000	3000
Вес, кг	103	99	96	91	88	85	78,8

Рис. 4. Эффекты серелаксина. ФВ – фракция выброса, ЛЖ – левый желудочек, УО – ударный объем, ОБил – общий билирубин, ПБил – прямой билирубин, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ГГТ – гамма-глутамилтраспептидаза, СКр – креатинин сыворотки, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

показатели функции печени, не наблюдалось ухудшения функции почек (рис. 4). Симптомы СН были стабилизированы на уровне II класса по NYHA.

Таким образом, применение серелаксина у пациента с тяжелой застойной СН сопровождалось существенным увеличением диуреза и уменьшением симптомов застоя крови по сравнению со стандартной терапией петлевыми диуретиками и нитратами, быстрым регрессом маркеров нарушения функции печени в сочетании с отсутствием отрицательного влияния на функцию почек и клинически значимого снижения АД.

Серелаксин связывается со специфическими RFXP1 рецепторами релаксина-2, главным образом расположенными в эндотелии сосудов, сердце и почках [8]. Препарат вызывает вазорелаксацию за счет высвобождения оксида азота, стимуляции синтеза простаноидов и эндотелиального фактора гиперполяризации, а также антагонизма к вазоконстрикторным факторам. В отличие от классических вазодилататоров (таких как нитраты), вызывающих системную вазодилатацию, серелаксин обладает тропностью к определенным сосудистым бассейнам в связи с неравномерной локализацией его рецепторов в эндотелии и гладкомышечных клетках разных сосудов [8,19,20]. В экспериментальных работах препарат не оказывал существенного влияния на тонус бедренных, мелких церебральных и легочных артерий, однако способствовал пролонгированной эндотелий-зависимой релаксации аорты и брыжеечных артерий и снижал миогенную активность почечных артерий даже после прекращения инфузии при отсутствии циркулирующего гормона в крови [19]. В представленном наблюдении введение препарата не сопровождалось существенным изменением АД и показателей артериальной ригидности. Вероятно, способность серелаксина к селективной вазорелаксации приносящих и выносящих почечных артерий при отсутствии системной гипотонии способствует увеличению почечного кровотока и диуреза, которое наблюдалось у пациента даже на следующие сутки после прекращения инфузии препарата. В то же время существенное увеличение суточного диуреза в представленном случае не сопровождалось компенсаторным гиперальдостеронизмом с задержкой натрия и воды или ухудшением функ-

Рис. 5. Рентгенография органов грудной клетки в динамике. Легочные поля без очаговых и инфильтративных изменений. Корни легких малоструктурны, не расширены. Сердце расширено влево, аорты обызвествлена.

ции почек, что подтверждает ренопротективные свойства серелаксина, продемонстрированные в нескольких экспериментальных и клинических исследованиях. Так, в наблюдательном исследовании у 11 здоровых добровольцев 4-часовая инфузия серелаксина привела к увеличению почечного плазмотока на 43% (p<0,0001) без изменений СКФ и среднего АД [21]. Аналогичный эффект на почки был продемонстрирован и при 24-часовом введении препарата в исследовании II фазы у пациентов с ХСН [22]. В недавно опубликованном плацебо-контролируемом исследовании 2 фазы RELAX-Repeat [23] у 320 пациентов со стабильной ХСН, получавших трехкратную инфузию препарата, в группе серелаксина после каждого 48-часового введения отмечалось достоверно более выраженное снижение плазменного уровня цистатина С и увеличение СКФ по сравнению с таковыми у пациентов, получавших плацебо. В другом открытом одноцентровом пилотном исследовании у пациентов с СН терапия серелаксином в стандартной дозе 30 мкг/кг/сут в течение 8 ч сопровождалась существенным снижением содержания креатинина сыворотки (p<0,05), а также тенденцией к увеличению сердечного индекса, уменьшению давления заклинивания капилляров легких, снижению уровня NT-proBNP [24]. У пациента Т. также наблюдалось увеличение ФВ, ударного объема и снижение уровня NT-proBNP.

В исследовании RELAX-AHF у пациентов с ОСН терапия серелаксином по сравнению с плацебо вызывала снижение частоты острого повреждения почек и улучшение показателей функции почек (мочевины, креатинина, цистатина С) и печени на 2-е сутки госпитализации [13]. У пациента Т. на фоне инфузии препарата также отмечалось быстрое снижение уровней креатинина, маркеров цитолиза (отражающее улучшение перфузии печени) и маркеров холестаза (отражающее снижение венозного застоя в печени).

Представленный случай демонстрирует уникальные свойства серелаксина, обеспечивающего быстрое, эффективное и безопасное устранение застоя крови и оказывающего органопротективное действие у пациентов с СН.

1. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circ Heart Failure 2013;6(3):606-19.
3. Parrinello G, Greene SJ, Torres D, et al. Water and sodium in heart failure: a spotlight on congestion. Heart Fail Rev 2015;20(1):13-24.
4. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Amer Heart J 2005;149:209-16.
5. Kociol RD, McNulty SE, Hernandez AF, et al. Markers of decongestion, dyspnea relief, and clinical outcomes among patients hospitalized with acute heart failure. Circ Heart Fail 2013;6:240–5.
6. O'Connor CM, Stough WG, Gallup DS, et al. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF registry. J Card Fail 2005;11:200-5.
7. Gheorghiade M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. Am J Med 2006;119(12 Suppl. 1):S3–S10.
8. Moin D, Bloom MW, Papadimitriou L, Butler J. Serelaxin for the treatment of heart failure. Expert Rev Cardiovasc Ther 2016;14(6):667-75.
9. Tietjens J, Teerlink JR. Serelaxin and acute heart failure Heart 2016;102:95–9.
10. Raleigh JM, Toldo S, Das A, et al.. Relaxin' the heart: A novel therapeutic modality. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2016;21(4):353-62.
11. Teerlink JR, Metra M, Felker GM, et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. Lancet 2009;373: 1429–39.
12. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2013;381:29–39.
13. Metra M, Cotter G, Davison BA, et al. Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes. J Am Coll Cardiol 2013;61(2): 196–206.
14. Ковалева Г.В., Сутыгина Т.Ю., Королёва Л.Ю., Миронов Н.Н. Клинический случай лечения рецидивирующей острой левожелудочковой недостаточности на фоне острого инфаркта миокарда серелаксином — рекомбинантным препаратом человеческого релаксина-2 (Реасанз, NOVARTIS). Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2015;8(5):92-4.
15. Шпагина Л.Д., Суровенко Т.Н., Паначева Л.А. и др. Опыт применения серелаксина для лечения острой правожелудочковой недостаточности при тромбоэмболии легочной артерии в условиях острого нарушения мозгового кровообращения. Кардиология 2016;56(2):68-72.
16. Жиров И.В., Насонова С.Н., Терещенко С.Н. и др. Клинический опыт применения серелаксина у пациента с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Росс кардиол журнал 2016;132(4):83-8.
17. Шпагина Л.А., Паначева Л.А., Локтин Е.М. и др. Опыт применения серелаксина при острой сердечной недостаточности у больных с онкогематологическими заболеваниями Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015;14(3):35-8.
18. Серелаксин (Serelaxin): инструкция, применение и формула http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6516.htm.
19. Jelinic M, Leo CH, Post Uiterweer ED, et al. Localization of relaxin receptors in arteries and veins, and region-specific increases in compliance and bradykinin-mediated relaxation after in vivo serelaxin treatment. FASEB J 2014;28(1): 275–87.
20. McGuane JT, Debrah JE, Sautina L, et al. Relaxin induces rapid dilation of rodent small renal and human subcutaneous arteries via PI3 kinase and nitric oxide. Endocrinology 2011;152(7):2786–96.
21. Smith MC, Danielson LA, Conrad KP, Davison JM. Influence of recombinant human relaxin on renal hemodynamics in healthy volunteers. J Am Soc Nephrol 2006;17(11):3192–7.
22. Dschietzig T, Teichman S, Unemori E, et al. Intravenous recombinant human relaxin in compensated heart failure: a safety, tolerability, and pharmacodynamic trial. J Card Fail 2009;15(3):182–90.
23. http://www.medscape.com/viewarticle/863962#vp_1.
24. Voors AA, Dahlke M, Meyer S, et al. Renal hemodynamic effects of serelaxin in patients with chronic heart failure: a randomized, placebo-controlled study. Circ Heart Fail 2014;7:994–1002.

Successful treatment with serelaxin for severe congestive heart failure

A.E. Solovyeva, S.V. Villevalde, L.A. Babaeva, A.S. Moiseev, A.S. Milto, Z.D. Kobalava

Acute heart failure is a clinical syndrome characterized by the fluid overload and haemodynamic abnormalities and the development of end-organ damage. Serelaxin is a recombinant form of human relaxin-2, a naturally occurring peptide hormone that mediates cardiac and renal adaptations during pregnancy. Preclinical and clinical studies data suggest that serelaxin improves haemodynamics at the vascular, cardiac, and renal levels and provides effective congestion relief. A novel drug may protect the heart, kidneys, and liver from damage by inhibiting inflammation, oxidative stress, cell death, and tissue fibrosis, and stimulating angiogenesis. Serelaxin 48-hour infusion in patient with severe decompensated heart failure was associated with a relief of signs and symptoms of heart failure, significant increase in urine output, reduction in congestion assessed by clinical signs and bioimpedance vector analysis, improvement of left ventricular ejection fraction and stroke volume, decrease in NT-proBNP, liver damage markers and serum creatinine, without any negative events.

Key words. *Acute heart failure, treatment, serelaxin.*
Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (4), 57-62.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Лечение болезни Фабри

С.В. Моисеев, П.И. Новиков, В.В. Фомин

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Болезнь Фабри – это редкое (орфанное) наследственное заболевание, которое характеризуется поражением различных органов, в том числе почек, сердца, центральной и периферической нервной системы, кожи, органа зрения и др. С 2001 г. стала возможной заместительная терапия рекомбинантными препаратами α-галактозидазы А, дефицит которой лежит в основе патогенеза заболевания. Результаты многочисленных исследований, в том числе двойных слепых, плацебо-контролируемых, подтвердили, что ферментозаместительная терапия задерживает ухудшение функции почек и прогрессирование гипертрофии миокарда и поражения центральной нервной системы, уменьшает нейропатическую боль, улучшает качество жизни и снижает риск неблагоприятных исходов у пациентов с болезнью Фабри.

Ключевые слова. *Болезнь Фабри, лечение, исходы.*
Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (4), 63-70.

Болезнь Фабри – это прогрессирующее наследственное заболевание, сцепленное с Х-хромосомой, которое характеризуется накоплением гликофосфолипидов в лизосомах клеток различных органов в результате недостаточности или отсутствия фермента α-галактозидазы А. К ранним симптомам болезни Фабри, появляющимся в детском возрасте, относятся нейропатическая боль (акропарестезии), ангиокератомы, желудочно-кишечные расстройства, снижение или отсутствие потоотделения [1,2]. Позднее развивается поражение жизненноважных органов, в том числе почек, сердца и центральной нервной системы. Заместительная терапия рекомбинантными препаратами α-галактозидазы А у пациентов с болезнью Фабри проводится с 2001 года. С этой целью применяют агалсидазу альфа (Реплагал) и агалсидазу бета (Фабразим), которые вводят внутривенно в дозе 0,2 мг/кг каждые две недели и 1,0 мг/кг каждые две недели, соответственно. Данные препараты получены с помощью генно-инженерного метода и отличаются по технологии производства. Агалсидаза альфа производится на линии клеток человека, а агалсидазу бета получают с использованием культуры клеток яичника китайского хомячка [3,4]. Различия в молекулярной структуре и более близкий к человеческому профиль гликозилирования агалсидазы альфа обусловливают различные режимы дозирования двух препаратов. Определенное значение имеет также образование нейтрализующих антител, частота которого, по-видимому, выше при лечении агалсидазой бета [5]. Следует однако отметить, что влияние антительного ответа на эффективность лечения убедительно не доказана.

В статье приводятся результаты рандомизированных контролируемых и наблюдательных исследований, которые подтвердили эффективность и безопасность двух препаратов в лечении болезни Фабри.

Поражение почек

Поражение почек при болезни Фабри развивается в результате отложения гликосфинголипидов в клубочках, мезангиальных и интерстициальных клетках почечной ткани и подоцитах, а также в канальцах, эндотелии и гладкомышечных клетках почечных артериол. Первые симптомы – микроальбуминурия и протеинурия, которые появляются в возрасте 20-30 лет. Позднее начинается постепенное снижение функции почек, которое приводит к развитию терминальной почечной недостаточности [6]. В крупном исследовании у 447 пациентов с болезнью Фабри, не получавших ферментозаместительную терапию (ФЗТ), средний темп снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) составил 2,93 мл/мин/1,73 м^2 в год у мужчин и 1,02

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

мл/мин/1,73 м² у женщин [7]. У мужчин с расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 в м² темп ее снижения увеличивался примерно в 2 раза (с 3,0 до 6,8 мл/мин/1,73 м² в год), а у мужчин с протеинурией ⩾1 г/сут – более чем в 4 раза (с 1,6 до 6,9 мл/мин/1,73 м² в год).

В плацебо-контролируемых и длительных неконтролируемых исследованиях ФЗТ агалсидазой альфа и агалсидазой бета стабилизировала функцию почек или уменьшала темп снижения расчетной СКФ [8-10]. Результаты парных биопсий почки свидетельствуют о том, что ФЗТ оказывает благоприятное влияние на гистологические изменения в почках у пациентов с болезнью Фабри. Например, в двойном слепом исследовании у 26 пациентов лечение агалсидазой альфа по сравнению с плацебо ассоциировалось с увеличением доли неизмененных клубочков (p=0,01) и снижением процента клубочков с расширением мезангия (p=0,01), а также снижением концентрации гликосфинголипидов в плазме и моче и их содержания в эндотелиальных клетках сосудов почек [11]. В другом многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании у 58 пациентов с болезнью Фабри через 20 недель после начала лечения отложения глоботриаозилцерамида (Gb3) в эндотелии сосудов почек отсутствовали у 69% больных, получавших агалсидазу бета, и сохранялись у всех пациентов группы плацебо (p<0,001). ФЗТ вызывала также значительное уменьшение депозитов гликосфинголипидов в эндотелии микрососудов кожи и сердца [12]. C. Tondel и соавт. у 12 пациентов с болезнью Фабри сравнивали содержание Gb3 в почках до и через 5 лет после начала ФЗТ агалсидазой альфа или агалсидазой бета [13]. У всех больных выявили полный клиренс Gb3 из эндотелиальных и мезангиальных клеток клубочков, а у 2 – из эпителиальных клеток дистального канальца. У 4 больных, получавших агалсидазу бета, наблюдалось также значительное снижение содержания Gb3 в подоцитах. При линейном регрессионном анализе была выявлена тесная корреляция между клиренсом Gb3 из подоцитов и кумулятивной дозой агалсидазы, хотя интерпретировать эти данные следует осторожно с учетом небольшого числа пациентов, включенных в исследование. L. Golan и соавт. в 53-недельном рандомизированном, многоцентровом, открытом исследовании сравнивали эффективность агалсидазы альфа в разных дозах (0,2 мг/кг один раз в неделю или в две недели и 0,4 мг/кг в неделю) у 20 пациентов с болезнью Фабри [14]. Достоверной разницы изменений СКФ или концентрации Gb3, а также индекса массы миокарда левого желудочка между тремя группами не выявили. Таким образом, в этом исследовании увеличение дозы агалсидазы альфа не привело к улучшению результатов лечения.

S.Feriozzi и соавт. изучали динамику расчетной СКФ на фоне длительной терапии (в среднем 7,4 года; от 5,0 до 11,2 лет) агалсидазой альфа у 202 больных, включенных в регистр Fabry Outcomes Survey (FOS) [15]. Исходно хроническая болезнь почек (ХБП) 3 стадии была диагностирована 27 (13,3%) пациентов. У мужчин в течение 5 лет ежегодный темп снижения СКФ (на 2,2 мл/мин/1,73 м² в год) был ниже, чем при естественном течении болезни, а у женщин выявили его стабилизацию (на 0,7 мл/мин/1,73 м² в год) (табл. 1). Сходные результаты были получены при применении агалсидазы бета у 213 мужчин и женщин с болезнью Фабри, продолжавших лечение в течение по крайней мере 2 лет [16]. В обоих исследованиях исходная протеинурия >1 г/сут ассоциировалась с более высоким темпом снижения расчетной СКФ. Как указано выше, при болезни Фабри протеинурия обычно нарастает по мере прогрессирования ХБП, поэтому полученные данные служат доводом в пользу более раннего назначения ФЗТ. В когорте больных, получавших лечение агалсидазой бета, срок между появлением симптомов и началом ФЗТ был одним из факторов, позволявшим предсказать прогрессирование нефропатии. У мужчин, начавших лечение более чем через 24 года после появления первых симптомов, вероятность ухудшения функции почек была в 2,9 раза выше (p=0,0113), чем у пациентов, которым ФЗТ была начата в более ранние сроки.

ТАБЛИЦА 1. Ежегодная средняя скорость снижения СКФ (мл/мин/1,73 м²) у мужчин и женщин, стратифицированных по исходной СКФ и протеинурии (г/сут)

Группы пациентов	Когорта FOS (агалсидаза альфа)		R.Schiffmann и др. (без лечения)	
	n	M (m)	n	M (m)
Исходная СКФ				
Мужчины				
⩾60	117	-1,68 (0,19)	117	-3,0 (0,1)
<60	18	-2,86 (0,53)	28	-6,8 (1,5)
Женщины				
⩾60	111	-0,43 (0,21)	42	-0,9 (0,9)
<60	22	0,36 (0,42)	13	-2,1 (1,6)
Исходная протеинурия				
Мужчины				
⩾1,0	16	-4,76 (0,56)	22	-6,9 (1,5)
0,1-1,0	74	-1,62 (0,23)	21	-3,3 (1,8)
<0,1	14	-1,32 (0,48)	18	-1,6 (1,5)
Женщины				
⩾1,0	17	-0,41 (0,51)	5	-4,6 (2,3)
0,1-1,0	70	-0,44 (0,26)	17	-2,2 (2,2)
<0,1	22	-0,16 (0,42)	7	-0,6 (2,6)

Для уменьшения экскреции белка с мочой целесообразно также применение ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы. В исследовании FAACET у 24 пациентов с болезнью Фабри снижение отношения содержания белка и креатинина в моче <0,5 мг/г или по крайней мере на 50% на фоне терапии агалсидазой бета в сочетании с ингибиторами АПФ и/или блокаторами рецепторов ангиотензина II привело примерно к двукратному снижению темпов ухудшения функции почек (p=0,018), хотя у 2/3 пациентов, достигших указанного значения показателя, все же продолжалось снижение СКФ [17].

Если у пациента с болезнью Фабри развивается терминальная хроническая почечная недостаточность, то методом выбора почечной заместительной терапии считают трансплантацию почек. В США у пациентов с

болезнью Фабри, не получавших ФЗТ, 3-летняя выживаемость на диализе была ниже, чем у пациентов с другими недиабетическими нефропатиями (63% и 74%, соответственно; p=0,03) [18], в то время как 5-летняя выживаемость реципиентов почечного трансплантата и самого трансплантата (83% и 75%, соответственно) была сходной с таковой в контрольной группе (82% и 67%) [19]. По данным T. Shah и соавт., пятилетняя выживаемость почечного трансплантата у 197 пациентов с болезнью Фабри (74%) была выше, чем у пациентов с нефропатиями другого происхождения (69%), но сопоставимой с таковой в когорте больных, подобранных по возрасту [20]. Пятилетняя выживаемость пациентов с болезнью Фабри после трансплантации почек составила 81% и была сходной с выживаемостью больных с другими нефропатиями, но ниже, чем у пациентов, подобранных по возрасту (90%).

Почечная заместительная терапия не является противопоказанием к лечению рекомбинантными препаратами α-галактозидазы А, так как их фармакокинетика не меняется у диализных пациентов [21,22]. Результаты наблюдательных исследований подтверждают хорошую переносимость и безопасность ФЗТ у диализных пациентов и реципиентов почечного трансплантата, хотя ее эффективность в профилактике неблагоприятных исходов у таких больных нуждается в дополнительном изучении [23]. A. Talbot и соавт. сравнивали сердечно-сосудистые исходы на фоне 10-летней ФЗТ у 10 мужчин с терминальной почечной недостаточностью и 15 мужчин без ХБП 5 стадии [24]. У пациентов с ХБП 5 стадии масса миокарда значительно увеличилась по сравнению с исходной (в среднем на 35,4 г/м^{2,7}), в то время как у пациентов группы сравнения она оставалась относительно стабильной (увеличение на 5,7 г/м^{2,7}). Частота сердечно-сосудистых исходов, включая внезапную смерть, аритмии и имплантацию водителя ритма, у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью была достоверно выше, чем у больных без ХБП 5 стадии (100% и 26%, соответственно; p<0,0001). При интерпретации этих данных следует учитывать, что в исследовании не было контрольной группы пациентов, не получавших ФЗТ. Кроме того, терминальная хроническая почечная недостаточность и лечение гемодиализом ассоциируются с нарастанием гипертрофии миокарда и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, в частности желудочковых аритмий. Соответственно, полученные результаты не позволяют сделать вывод о неэффективности ФЗТ у пациентов с ХБП 5 стадии, но лишний раз подтверждают, что ее следует начинать на более ранее этапе до развития необратимых изменений внутренних органов. В другом сравнительном исследовании R.Mignani и соавт. изучали результаты ФЗТ в течение около 4 лет у 34 больных, получавших лечение гемодиализом или перенесших трансплантацию почки [25]. Индекс массы миокарда левого желудочка увеличился у диализных пациентов, но оставался стабильным после трансплантации почки. Таким образом, риск сердечно-сосудистых исходов у пациентов с болезнью Фабри и терминальной хронической почечной недостаточностью, вероятно, зависит от метода почечной заместительной терапии, а эффективность ФЗТ в их профилактике может быть выше после трансплантации почки.

По мнению экспертов, терминальная хроническая почечная недостаточность (даже если не планируется трансплантация почки) не является основанием для отказа от ФЗТ, учитывая ее благоприятное влияние на другие проявления болезни Фабри, например, нейропатическую боль или гипертрофию миокарда [26]. Тем не менее, решение о назначении ФЗТ следует принимать индивидуально с учетом тяжести поражения других органов, а также желания пациента.

Поражение сердца

Характерным признаком поражения сердца при болезни Фабри является гипертрофия левого желудочка, которая может быть выявлена с помощью ЭКГ, эхокардиографии и МРТ с контрастированием гадолинием [27]. Последний метод позволяет также диагностировать фиброз миокарда, который развивается при прогрессировании кардиомиопатии и ассоциируется с ухудшением результатов ФЗТ. В разных исследованиях гипертрофия миокарда определялась более чем у половины мужчин и примерно трети женщин с болезнью Фабри [28,29]. Поражение сердца может быть также единственным проявлением болезни Фабри [30]. У таких пациентов отсутствуют какие-либо симптомы заболевания в детском возрасте, а диагноз устанавливают путем скрининга.

D.Hughes и соавт. в 6-месячном двойном слепом исследовании определяли влияние агалсидазы альфа на содержание Gb3 в миокарде и массу левого желудочка, которую измеряли с помощью МРТ, у 15 взрослых мужчин с болезнью Фабри [31]. У 10 пациентов перед лечением имелась гипертрофия левого желудочка. У пациентов, получавших ФЗТ, индекс массы миокарда левого желудочка в течение 6 месяцев снизился на 6,4 г/м^2, а в группе плацебо увеличился на 12 г/м^2 (p=0,02). В результате ФЗТ было отмечено снижение содержания Gb3 в миокарде. Продолжение терапии в течение 2 лет привело к значительному снижению толщины задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки.

Эффективность ФЗТ в профилактике прогрессирования кардиомиопатии подтверждена также у женщин. C.Whybra и соавт. в 4-летнем исследовании изучали опыт применения агалсидазы альфа у 36 пациенток с болезнью Фабри [9]. У 25 женщин с гипертрофией левого желудочка индекс массы миокарда значительно снизился через 12 месяцев. У половины из них он уменьшился более чем на 20%, а у трети – на 10-20%. Почти у трети пациенток масса миокарда нормализовалась. Развитие гипертрофии левого желудочка наблюдали лишь у 1 из 11 пациенток, у которых исходно она отсутствовала.

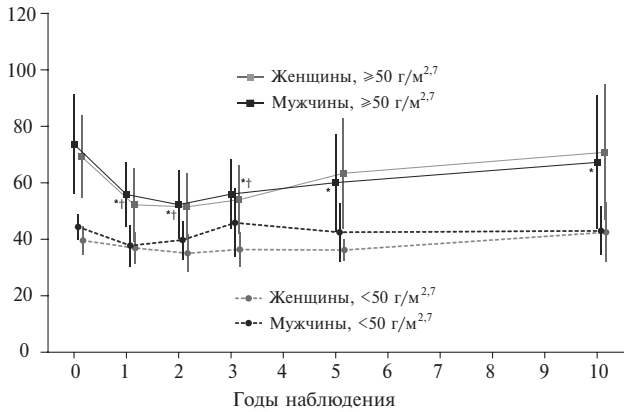


Рис. 2. Изменения ИММЛЖ (г/м^{2,7}) в течение 10 лет у женщин и мужчин с ГЛЖ и без ГЛЖ. *p<0,05 по сравнению с исходным у мужчин с ГЛЖ; †p<0,05 по сравнению с исходным у женщин с ГЛЖ, ‡p<0,05 по сравнению с исходным у женщин без ГЛЖ

Сходные результаты были получены при лечении агалсидазой бета, которое в течение в среднем 4,5 лет привело к достоверному снижению индекса массы миокарда левого желудочка у 30 пациентов с болезнью Фабри (p<0,005) [32]. В другом исследовании 4-летняя терапия агалсидазой бета также вызывала уменьшение массы миокарда левого желудочка и улучшение диастолической функции у 11 пациентов с болезнью Фабри [33]. D. Germain и соавт. сопоставили изменения массы миокарда левого желудочка у 115 и 48 мужчин с болезнью Фабри, получавших и не получавших агалсидазу бета в течение более 2 лет [34]. Средняя длительность наблюдения пациентов в двух группах составила 4,8 и 4,1 лет, соответственно. У пациентов, начавших лечение в более молодом возрасте (18-30 лет), средняя масса миокарда левого желудочка снижалась на 3,6 г в год, в то время как без лечения у мужчин того же возраста она увеличивалась на 9,5 г в год (p<0,0001). Более поздняя терапия также задерживала прогрессирование гипертрофии левого желудочка, однако разница между группами сравнения была меньше и не достигала статистического значения.

Недавно были опубликованы результаты 10-летней ФЗТ агалсидазой альфа у 45 взрослых пациентов с болезнью Фабри (21 мужчина и 24 женщины) [35]. Перед началом лечения гипертрофия левого желудочка имелась у 71% мужчин и 67% женщин. Через 10 лет индекс массы миокарда левого желудочка у пациентов без гипертрофии миокарда существенно не изменился. У мужчин исходно повышенный индекс массы миокарда достоверно снизился в течение первого года после начала ФЗТ, а достигнутый эффект сохранялся через 10 лет. У женщин снижение исходно повышенного индекса массы миокарда левого желудочка отмечалось в течение первых 3 лет после назначения ФЗТ, однако через 10 лет среднее его значение не отличалось от исходного показателя (рис. 1). ФЗТ вызывала также улучшение клинических проявлений поражения сердца, в частности уменьшение тяжести сердечной недостаточности по крайней мере на один функциональный класс у 22 из 42 пациентов и стенокардии у 15 из 42 пациентов. Таким образом, длительная терапия агалсидазой альфа предупреждала прогрессирование и уменьшала проявления кардиомиопатии при болезни Фабри.

F. Weidemann и соавт. сопоставили результаты ФЗТ в зависимости от сроков ее назначения у 32 пациентов с болезнью Фабри, у 20 из которых при МРТ с контрастированием гадолинием выявили легкий или распространенный фиброз миокарда [36]. У пациентов без фиброза ФЗТ привела к значительному уменьшению индекса массы миокарда левого желудочка, улучшению функции миокарда и толерантности к физической нагрузке, в то время как у больных с легким и тяжелым фиброзом гипертрофия миокарда уменьшилась незначительно, а функция левого желудочка и переносимость физической нагрузки не изменились. Результаты этого исследования свидетельствуют о том, что ФЗТ следует начинать до развития необратимого поражения миокарда, так как в этом случае можно ожидать более значительного регресса гипертрофии левого желудочка и улучшения его функции.

Поражение центральной нервной системы

Частота инсульта, в основном ишемического, у 2446 пациентов с болезнью Фабри, включенных в Fabry Registry, составила 5,6%, в том числе 6,9% у мужчин и 4,3% у женщин, а медиана возраста на момент первого инсульта – 49,0 и 45,7 лет, соответственно. У значительной части пациентов инсульт развился до того, как был установлен диагноз болезни Фабри [37]. При МРТ бессимптомные изменения белого вещества головного мозга, характерные для поражения мелких сосудов, могут быть выявлены у большинства взрослых пациентов с болезнью Фабри [38]. Например, в одном исследовании частота изменений на МРТ головного мозга составила 68% у 50 пациентов в среднем возрасте 33 года [39]. В самом крупном исследовании у 223 пациентов с болезнью Фабри основными предикторами выраженности изменений белого вещества головного мозга были возраст и инсульт в анамнезе [40].

Эффективность ФЗТ в профилактике инсульта у пациентов с болезнью Фабри не доказана. Установить ее сложно, так как для этого необходимы крупные и длительные плацебо-контролируемые исследования. Развитие инсульта на фоне ФЗТ не исключает благоприятный эффект лечения, так как применение рекомбинантных препаратов α-галактозидазы А, особенно начатое на поздних этапах развития болезни, не всегда позволяет остановить ее естественное прогрессирование [41]. При МРТ в динамике на фоне ФЗТ у части пациентов отмечается нарастание изменений головного мозга [42], что не может служить основанием для прекращения лечения. A. Fellgiebel и соавт. в плацебо-контролируемом исследовании проанализировали результаты МРТ головного мозга у 41 пациента с болезнью Фабри (средний возраст 44 года, 38 мужчин и

3 женщины) [43]. У 25 из них проводилась терапия агалсидазой бета, у 16 – плацебо. Исходно изменения белого вещества отмечались у 63% больных и были более выраженными у 11 пациентов, перенесших инсульт. Среди пациентов более молодого возраста (⩽50 лет) отсутствие прогрессирования изменений на МРТ в течение в среднем 27 месяцев при применении агалсидазы бета наблюдали чаще, чем в группе плацебо: 44% (8/18) и 31% (4/13), соответственно (p=0,014). Число пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы добиться эффекта, составило 8. Таким образом, это исследование показало, что ФЗТ задерживает прогрессирование поражения головного мозга у пациентов с болезнью Фабри.

Всем пациентам, перенесшим инсульт или транзиторную ишемическую атаку, показаны стандартные меры вторичной профилактики, в частности применение аспирина и статинов, а также эффективный контроль АД при наличии артериальной гипертонии. Судить о целесообразности назначения аспирина для первичной профилактики нарушений мозгового кровообращения у пациентов с признаками поражения белого вещества головного мозга сложно, учитывая отсутствие данных соответствующих исследований. Первичная профилактика может быть обоснованной при наличии других факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, таких как пожилой возраст, артериальная гипертония, дислипидемия и т.п.

Нейропатическая боль

Нейропатическая боль (акропарестезии) – это один из ключевых ранних симптомов болезни Фабри, сопровождающихся значительным ухудшением качества жизни. По данным регистра FOS [44], акропарестезии наблюдались у 76% мужчин и 64% женщин с болезнью Фабри и начинались в возрасте в среднем 9,4 и 16,9 лет, соответственно. Возможные механизмы нейропатической боли включают в себя поражение мелких нервных волокон в результате накопления сфинголипидов в ганглиях дорзального корня или эндотелиальных клетках сосудов [45] или прямое действие lyso-Gb3 на ганглии или аксоны Aδ волокон [46]. Выделяют два типа боли при болезни Фабри – хроническая боль в кистях и стопах, выраженность которой может быть вариабельной, и приступы интенсивных болей, возникающие при повышении температуры окружающей среды или тела, а также под действием физической нагрузки, и продолжающиеся от несколько минут или часов до нескольких дней.

Влияние ФЗТ на нейропатическую боль изучалось в двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях. В первое из них были включены 26 мужчин в возрасте ⩾18 лет с болезнью Фабри, которые в течение 24 недель получали агалсидазу альфа или плацебо [11]. Динамику боли оценивали с помощью вопросника Brief Pain Inventory (BPI), состоящего из 9 вопросов, ответы на которые дают по шкале от 0 до 9. Исходно две группы больных были сопоставимы по возрасту (в среднем около 34 лет), длительности болезни и количеству пораженных органов, однако средний индекс BPI был выше в группе плацебо. В течение 24 недель он достоверно снизился в группе пациентов, получавших агалсидазу альфа, и существенно не изменился в группе плацебо (p=0,02 между двумя группами) (рис. 2). Кроме того, ФЗТ привела к значительному снижению интенсивности боли (p=0,02) и улучшению качества жизни, связанного с болью (p=0,05). До исследования большинство пациентов двух групп (11/14 и 11/12, соответственно) принимали различные анальгетические препараты. Во время исследования 4 пациента основной группы отказались от их приема в течение первых 8 недель (в среднем через 30,5 дня), в то время как в группе плацебо все больные были вынуждены продолжать анальгетическую терапию (p=0,03). Среднее количество дней, когда пациенты не принимали анальгетики, составило 74,5±22,5 и 12,9±6,11, соответственно, в двух группах (p=0,02). Таким образом, в этом исследовании лечение агалсидазой альфа вызывало уменьшение акропарестезий по сравнению с плацебо. После завершения двойного слепого исследования 10 больных группы плацебо были переведены на ФЗТ, что привело к снижению индекса интенсивности боли в среднем с 6,9 до 4,5 [47]. Кроме того, длительная терапия агалсидазой альфа сопровождалась улучшением потоотделения. Последний эффект имеет важное значение, так как гипогидроз/ангидроз ухудшают переносимость изменений температуры окружающей среды, которые являются одним из основных факторов, вызывающих приступы боли при болезни Фабри.

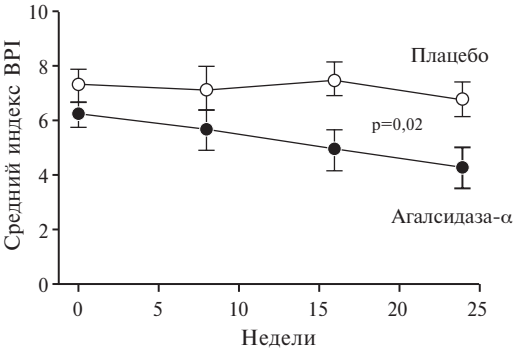


Рис. 2. Изменение среднего индекса боли (BPI) при лечении агалсидазой альфа и плацебо

В другом двойном слепом, плацебо-контролируемом 20-недельном исследовании изучали эффективность агалсидазы бета у 58 больных с болезнью Фабри [12]. Интенсивность боли оценивали с помощью короткой формы вопросника McGill. Индексы боли по всем 5 шкалам вопросника значительно уменьшились как в основной группе, так и в группе плацебо, а достоверная разница между двумя группами отсутствовала. После завершения двойной слепой фазы все пациенты про-

должили или начали лечение агалсидазой бета открытым методом. Во время открытого периода индексы боли оставались низкими. Пять пациентов полностью прекратили прием обезболивающих препаратов, а 6 – снизили их дозы и/или кратность приема (преимущественно из основной группы). Таким образом, более длительная терапия агалсидазой бета привела к уменьшению акропарестезий у части пациентов с болезнью Фабри. Кроме того, в одном исследовании этот препарат вызывал улучшение функции мелких нервных волокон, которую оценивали с помощью специальных методов [48]. Подтверждением эффективности ФЗТ в лечении нейропатической боли могут служить также данные регистров. Например, в регистре FOS терапия агалсидазой альфа через 2 и 3 года привела к значительному уменьшению выраженности нейропатической боли (p<0,05), которая исходно имелась у 81% мужчин и 65% женщин с болезнью Фабри [49].

Хотя ФЗТ может уменьшить нейропатическую боль у пациентов с болезнью Фабри, эффект ее может быть неполным, достигается не сразу и не во всех случаях, поэтому больные нуждаются в приеме симптоматических препаратов. Нестероидные противовоспалительные препараты и простые анальгетики у таких пациентов обычно мало эффективны, а средствами первой линии в лечении нейропатической боли считают карбамазепин, трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина, прегабалин и габапентин [50]. В рандомизированных исследованиях эффективность подобных препаратов у пациентов с болезнью Фабри не изучалась. Y. Schuller и соавт. в систематизированном обзоре литературы обобщили опыт применения различных симптоматических средств (26 публикаций) у 55 пациентов с болезнью Фабри и нейропатической болью [51]. Наиболее эффективным препаратом оказался карбамазепин, который уменьшал или купировал боль у 22 (88%) из 25 пациентов (полный эффект у 5, частичный у 17). Лечение фенитоином привело к полному купированию или частичному уменьшению боли у 13 (68%) из 19 пациентов, а у 8 больных отмечалось значительное уменьшение частоты приступов боли. При применении габапентина акропарестезии уменьшились у 6 из 7 пациентов. Учитывая ограниченный опыт изучения противоэпилептических препаратов и антидепрессантов, тактику лечения акропарестезий при болезни Фабри следует определять индивидуально с учетом общих рекомендаций по лечению нейропатической боли. Могут быть использованы карбамазепин (200-800 мг/сут), габапентин (100-2400 мг/сут) и фенитоин (300 мг/сут), а также прегабалин (75-300 мг/сут), трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина-норадреналина (дулоксетин, венлафаксин) [52].

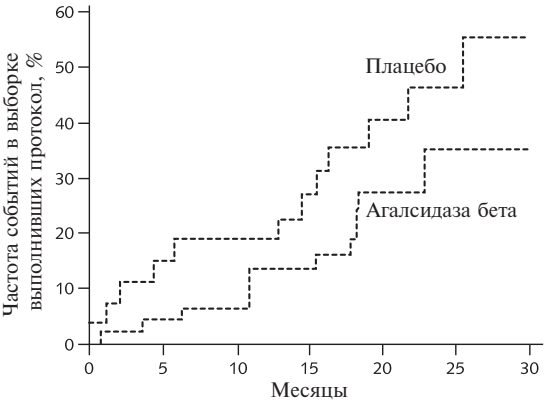


Рис. 3. Частота неблагоприятных исходов при лечении агалсидазой бета или плацебо в рандомизированном исследовании у 82 пациентов с болезнью Фабри

Неблагоприятные исходы

Эффективность ФЗТ в профилактике неблагоприятных исходов изучалась в одном рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании у 82 взрослых пациентов с болезнью Фабри и легким или умеренным нарушением функции почек (сывороточный уровень креатинина от 1,2 до 3,0 мг/дл) [53]. Больные были рандомизированы на две группы (2:1) и в течение до 35 мес (медиана 18,5 мес) получали лечение агалсидазой бета или плацебо. Комбинированная конечная точка включала в себя смерть, почечные (увеличение сывороточного креатинина по крайней мере на 33% или развитие терминальной хронической почечной недостаточности), сердечные (аритмии, стенокардия, инфаркт миокарда) или цереброваскулярные (инсульт, транзиторная ишемическая атака) исходы. Частота неблагоприятных исходов при ФЗТ и лечении плацебо составила 27% и 42%, соответственно. В выборке пациентов, выполнивших протокол, терапия агалсидазой

ТАБЛИЦА 2. Частота неблагоприятных исходов при лечении агалсидазой бета в рандомизированном контролируемом исследовании

Конечные точки	Агалсидаза бета (n=51), n	Плацебо (n=31), n	Отношение рисков (95% ДИ)	p
Комбинированная конечная точка	14	13	0,47 (0,21–1,0)	0,06
Почечные исходы (увеличение креатинина на 33%, тХПН)	10 (10; 0)	7 (7; 0)	0,49 (0,17–1,4)	0,18
Сердечные исходы (аритмии, стенокардия, ИМ)	3 (2; 0; 1)	4 (3; 1; 0)	0,42 (0,058–2,7)	0,42
Цереброваскулярные исходы (инсульт, ТИА)	0 (0; 0)	2 (2; 0)	0 (0–3,2)	0,14
Смерть	1	0	-	-

Примечание: ИМ - инфаркт миокарда, ТИА - транзиторная ишемия атака. Отношение рисков рассчитывали с поправкой на дисбаланс протеинурии, тХПН - терминальная хроническая почечная недостаточность

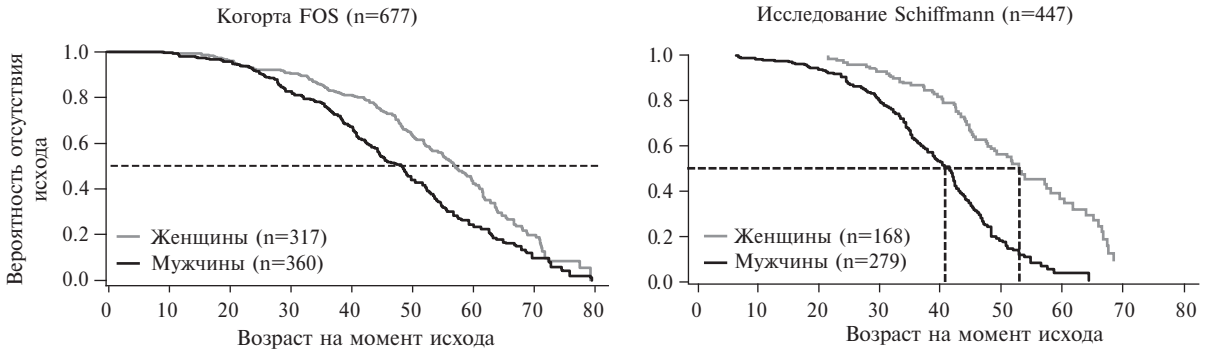


Рис. 4. Вероятность отсутствия неблагоприятных исходов (со стороны сердца и почек, инсульт и смерть) при лечении агалсидазой альфа (когорта FOS) и естественном течении заболевания (исследование R.Schiffmann и соавт.)

бета достоверно задерживала наступление первичной конечной точки (скорректированное отношение рисков 0,39; 95% ДИ 0,16-0,93; p=0,034) (табл. 2; рис. 3). Этот эффект был достигнут в основном за счет снижения частоты почечных осложнений, хотя частота сердечных и цереброваскулярных исходов также была несколько ниже в основной группе. Лечение было более эффективным у пациентов с расчетной СКФ более 55 мл/мин/1,73 м^2 (отношение рисков 0,19; 95% ДИ 0,05-0,82; p=0,025).

В настоящее время эффективность ФЗТ в профилактике неблагоприятных исходов изучается на основании регистров с использованием “исторического” контроля, т.е. исследований, в которых оценивалось естественное течение болезни Фабри до появления рекомбинантных препаратов α-галактозидазы А. В самом крупном таком исследовании M.Beck и соавт. [54] ретроспективно проанализировали риск неблагоприятных исходов (со стороны почек или сердца, инсульт или смерть) при лечении агалсидазой альфа у 667 больных, включенных в регистр FOS. В качестве контроля использовали результаты исследования R.Schiffmann и соавт., которые оценивали течение заболевания у 447 пациентов с болезнью Фабри, не получавших лечения [7]. При лечении агалсидазой альфа медиана возраста на момент наступления неблагоприятного события у мужчин и женщин (48,0 и 56,9 лет, соответственно) превышала таковую в контрольной группе (41 и 53 года, соответственно) (рис. 4). ФЗТ привела также к увеличению медианы возраста, в котором выживаемость больных снижалась до 50% (77,5 лет против 60 лет в исследовании R.Schiffmann исоавт.). Таким образом, ФЗТ задерживала развитие неблагоприятных исходов у пациентов с болезнью Фабри и оказывала благоприятное влияние на выживаемость.

В другом исследовании изучали результаты 10-летней ФЗТ агалсидазой бета у 52 пациентов с болезнью Фабри [55]. В течение указанного срока у 81% больных не были зарегистрированы какие-либо серьезные клинические исходы, а 94% пациентов были живы в конце периода наблюдения. Наиболее значительного эффекта удалось достичь у пациентов, которые начинали лечение в более молодом возрасте при отсутствии признаков необратимого поражения почек, в то время как при поздно начатом лечении прогрессирование заболевания продолжалось.

Заключение

Судить о сравнительной эффективности двух рекомбинантных препаратов α-галактозидазы А сложно, учитывая отсутствие адекватных прямых сравнительных исследований. Тем не менее, результаты многочисленных контролируемых и неконтролируемых клинических исследований свидетельствуют о том, что длительная заместительная терапия как агалсидазой альфа, так и агалсидазой бета задерживает ухудшение функции почек и прогрессирование гипертрофии миокарда и поражения центральной нервной системы, уменьшает нейропатическую боль, улучшает качество жизни и снижает риск неблагоприятных исходов у пациентов с болезнью Фабри. Результаты лечения в значительной степени зависят от возраста, в котором назначена ФЗТ. Более ранняя терапия, начатая до развития необратимого поражения жизненноважных органов, позволяет добиться большего эффекта, чем позднее лечение.

1. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Моисеев С.В., Фомин В.В., Кобалава Ж.Д., Пулин А.А. Диагностика и лечение болезни Фабри. Клин фармакол тер 2013;22(2):11-20.
2. Пулин А.А., Фомин В.В., Бровко М.Ю., Гирина С.С., Моисеев С.В. Трудности диагностики и лечения болезни Фабри. Клин фармакол тер 2014;24(2):62-8.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Реплагал. ЛРС №00551/09.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Фабразим. ЛРС №003334/09.
5. Deegan PB. Fabry disease, enzyme replacement therapy and the significance of antibody responses. J Inherit Metab Dis 2012;35(2):227-43.
6. Моисеев С.В., Фомин В.В., Новиков П.И., Бровко М.Ю., Коптелова Н.В. Поражение почек при болезни Фабри: проблемы диагностики и показания к ферментозаместительной терапии. Клин фармакол тер 2015;25(4):63-9.
7. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiacand cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant 2009;24:2102–11.
8. West M, Nichols K, Mehta A, et al. Agalsidase alfa and kidney dysfunction in Fabry disease. J Am Soc Nephrol 2009;20(5):1132-9.
9. Whybra C, Miebach E, Mengel E, et al. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. Genet Med 2009;11:441–9.
10. Germain D, Waldek S, Banikazemi M, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. J Am Soc Nephrol 2007;18:1547–57.
11. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285(21):2743-9.
12. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, Germain DP, Lee P, Waldek S, et al; International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of

recombinant human alpha-galactosidase A — replacement therapy in Fabry's disease. N Engl J Med 2001;345(1):9-16.
13. Tøndel C, Bostad L, Larsen KK, Hirth A, Vikse BE, Houge G, Svarstad E. Agalsidase benefits renal histology in young patients with Fabry disease. J Am Soc Nephrol 2013;24(1):137-48.
14. Goláň L, Goker O, Holida M, Kantola I, Klopotowski M, Kuusisto J, et al. Evaluation of the efficacy and safety of three dosing regimens of agalsidase alfa enzyme replacement therapy in adults with Fabry disease. Drug Des Devel Ther 2015;9:3435-44.
15. Feriozzi S, Torras J, Cybulla M, Nicholls K, Sunder-Plassmann G, West M on behalf of the FOS Investigators. The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7:60-9.
16. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, Linthorst G, Oliveira JP, Serra A, et al on behalf of the Fabry Registry. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. Nephrol Dial Transplant 2012;27:1042—9.
17. Warnock DG, Thomas CP, Vujkovac B, Campbell RC, Charrow J, Laney DA, et al. Antiproteinuric therapy and Fabry nephropathy: factors associated with preserved kidney function during agalsidase бетаeta therapy. J Med Genet 2015; 52(12):860-6.
18. Thadhani R, Wolf M, West ML, Tonelli M, Ruthazer R, Pastores GM, Obrador GT. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. Kidney Int 2002;61:249—55.
19. Ojo A, Meier-Kriesche HU, Friedman G, Hanson J, Cibrik D, Leichtman A, Kaplan B. Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. Transplantation 2000;69:2337—9.
20. Shah T, Gill J, Malhotra N, Takemoto SK, Bunnapradist S. Kidney transplant outcomes in patients with Fabry disease. Transplantation 2009;87:280—5.
21. Pastores GM, Boyd E, Crandall K, Whelan A, Piersall L, Barnett N: Safety and pharmacokinetics of agalsidase alfa in patients with Fabry disease and end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 2007;22:1920—25.
22. Kosch M, Koch HG, Oliveira JP, Soares C, Bianco F, Breuning F, et al. Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. Kidney Int 2004;66:1279—82.
23. Mignani R, Feriozzi S, Schaefer RM, Breunig F, Oliveira JP, Ruggenenti P, Sunder-Plassmann G. Dialysis and transplantation in Fabry disease: indications for enzyme replacement therapy. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:379—85.
24. Talbot AS, Lewis NT, Nicholls KM. Cardiovascular outcomes in Fabry disease are linked to severity of chronic kidney disease. Heart 2015;101(4):287-93.
25. Mignani R, Feriozzi S, Pisani A, Cioni A, Comotti C, Cossu M, et al. Agalsidase therapy in patients with Fabry disease on renal replacement therapy: a nationwide study in Italy. Nephrol Dial Transplant 2008;23(5):1628-35.
26. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, Boks L, Cecchi F, Deegan PB et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. Orphanet J Rare Dis 2015;10:36.
27. Моисеев С.В. Поражение сердца при болезни Фабри: как заподозрить, диагностировать и лечить? Клин фармакол тер 2012;21(3):72-7.
28. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. Int J Cardiol 2008;130:367—73.
29. Linhart A, Kampmann C, Zamorano J, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. Eur Heart J 2007;28:1228—35.
30. Nakao S., Takenaka T., Maeda M. et al. An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. N Engl J Med 1995;333:288-93.
31. Hughes D, Elliott P, Shah J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double бетalind, placebo controlled clinical trial of agalsidase alfa. Heart 2008;94(2):153-8.
32. Collin C, Briet M, Tran TC, Beaussier H, Benistan K, Bensalah M, et al. Long-term changes in arterial structure and function and left ventricular geometry after enzyme replacement therapy in patients affected with Fabry disease. Eur J Prev Cardiol 2012;19(1):43-54.
33. Imbriaco M, Pisani A, Spinelli L, Cuocolo A, Messalli G, Capuano E, et al. Effects of enzyme-replacement therapy in patients with Anderson-Fabry disease: a prospective long-term cardiac magnetic resonance imaging study. Heart 2009;95(13):1103-7.
34. Germain DP, Weidemann F, Abiose A, Patel MR, Cizmarik M, Cole JA, et al.; on behalf of the Fabry Registry Analysis of left ventricular mass in untreated men and in men treated with agalsidase-beta: data from the Fabry Registry. Genet Med 2013;15(12):958-65.
35. Kampmann C, Perrin A, Beck M. Effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: cardiac outcomes after 10 years' treatment. Orphanet J Rare Dis 2015;10:125.
36. Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, et al. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. Circulation 2009;119(4):524-9.
37. Sims K, Politei J, Banikazemi M, Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry registry. Stroke 2009;40:788—94.
38. Ranieri M, Bedini G, Parati EA, Bersano A. Fabry disease: recognition, diagnosis, and treatment of neurological features. Curr Treat Options Neurol 2016; 18(7):33.
39. Crutchfield KE, Patronas NJ, Dambrosia JM, Frei KP, Banerjee TK, Barton NW, Schiffmann R. Quantitative analysis of cerebral vasculopathy in patients with Fabry disease. Neurology 1998;50(6):1746-9.
40. Rost NS, Cloonan L, Kanakis AS, Fitzpatrick KM, Azzariti DR, Clarke V, et al. Determinants of white matter hyperintensity burden in patients with Fabry disease. Neurology 2016;86(20):1880-6.
41. Rombach SM, Smid BE, Bouwman MG, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE.Long term enzyme replacement therapy for Fabry disease: effectiveness on kidney, heart and brain. Orphanet J Rare Dis 2013;8:47.
42. Buechner S, Moretti M, Burlina AP, Cei G, Manara R, Ricci R, et al. Central nervous system involvement in Anderson-Fabry disease: a clinical and MRI retrospective study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79(11):1249-54.
43. Fellgiebel A, Gartenschläger M, Wildberger K, Scheurich A, Desnick RJ, Sims K. Enzyme replacement therapy stabilized white matter lesion progression in Fabry disease. Cerebrovasc Dis 2014;38(6):448-56.
44. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. Eur J Clin Invest 2004;34(3):236-42.
45. Schiffmann R. Neuropathy and Fabry disease: pathogenesis and enzyme replacement therapy. Acta Neurol Belg 2006;106(2):61—5.
46. Biegstraaten M, et al. Small fiber neuropathy in Fabry disease. Mol Genet Metab. 2012;106(2):135—41.
47. Schiffmann R, Floeter MK, Dambrosia JM, Gupta S, Moore DF, Sharabi Y, et al. Enzyme replacement therapy improves peripheral nerve and sweat function in Fabry disease. Muscle Nerve 2003;28(6):703-10.
48. Hilz MJ, Brys M, Marthol H, Stemper B, Dütsch M. Enzyme replacement therapy improves function of C-, Adelta-, and Abeta-nerve fibers in Fabry neuropathy. Neurology 2004;62(7):1066-72.
49. Hoffmann B, Beck M, Sunder-Plassmann G, Borsini W, Ricci R, Mehta A; FOS European Investigators. Nature and prevalence of pain in Fabry disease and its response to enzyme replacement therapy—a retrospective analysis from the Fabry Outcome Survey. Clin J Pain 2007;23(6):535-42.
50. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta альфanalysis. Lancet Neurol 2015;14(2):162-73.
51. Schuller Y, Linthorst GE, Hollak CEM, Van Schaik IN, Biegstraaten M. Pain management strategies for neuropathic pain in Fabry disease — a systematic review. BMC Neurology 2016;16:25.
52. Politei JM, Bouhassira D, Germain DP, Goizet C, Guerrero-Sola A, Hilz MJ, et al. Pain in Fabry disease: practical recommendations for diagnosis and treatment. CNS Neurosci Ther 2016;22(7):568-76.
53. Banikazemi M, Bultas J, Waldek S, Wilcox WR, Whitley CB, McDonald M, et al; Fabry Disease Clinical Trial Study Group. Agalsidase бета therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. Ann Intern Med 2007;146(2):77-86.
54. Beck M, Hughes D, Kampmann C, Larroque S, Mehta A, Pintos-Morell G, et al; the Fabry Outcome Survey Study Group. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. Mol Genetics Metab Rep 2015;3:21—7.
55. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, Guffon N, Kempf J, Lachmann RH, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. J Med Genet 2015;52(5):353-8.

Treatment for Fabry disease

S.V. Moiseev, P.I Novikov, V.V.Fomin

Fabry disease — is a rare hereditary disease involving kidneys, heart, central and peripheral nervous system, skin, eyes and other organs. Enzyme replacement therapy with recombinant agalsidase alfa and beta for Fabry disease is available since 2001. Numerous studies, including double blind, placebo-controlled clinical trials, showed that enzyme replacement therapy retards progression of kidney dysfunction, left ventricular hypertrophy and central nervous system disease, lessens neuropathic pain, improves health-related quality of life and decreases a risk of unfavorable outcomes in patients with Fabry diseases.

Key words. *Fabry disease, treatment, outcomes.*
Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (4), 63-70.

Даклатасвир в комбинации с софосбувиром ± рибавирином – универсальная пангенотипическая схема противовирусной терапии хронического гепатита С

Э.З. Бурневич[1,2,3], Е.Н. Никулкина[1], С.Е. Щаницына[1]

[1]Кафедра внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
[2]Отдел здоровьесберегающих технологий НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, [3]24 ГКБ ДЗ г. Москвы

В обзоре литературы рассматриваются результаты клинических исследований комбинированной терапии даклатасвиром и софосбувиром ± рибавирином, которые показали высокую эффективность и безопасность этой схемы у пациентов, инфицированных любыми генотипами вируса гепатита С (HCV; 1, 2, 3 и 4).

Ключевые слова. *Хронический гепатит С, лечение, даклатасвир, софосбувир, рибавирин.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (4), 71-76.

Сегодня оптимальным методом противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС) считают применение препаратов прямого противовирусного действия без интерферона. Современный этап развития ПВТ характеризуется преобладанием безинтерфероновых схем, выбор которой для конкретного пациента может представлять трудности. Существует уже около двух десятков зарегистрированных и продолжающих изучаться препаратов прямого противовирусной действия. Одна из основных характеристик “идеальной” безинтерфероновой схемы ПВТ у больных ХГС – возможность использования при всех генотипах HCV. При высокой эффективности и хорошей безопасности большинства препаратов именно пангенотипическая активность схемы облегчает выбор варианта ПВТ. Этому требованию отвечают две схемы – софосбувир + велпатасвир ± рибавирин и даклатасвир + софосбувир ± рибавирин. В Российской Федерации первая схема лечения не зарегистрирована, в то время как даклатасвир и софосбувир доступны.

Общая характеристика даклатасвира

Даклатасвир – это пангенотипический прямой ингибитор NS5A-белка HCV – мультифункционального протеина, играющего ключевую роль как в репликации HCV RNA, так и в сборке вирионов. Блокада NS5A, таким образом, определяет двойной механизм прямого противовирусного действия препарата, характеризующегося резким снижением уровня вирусной нагрузки в течение уже нескольких часов после приема первой дозы (минимум на 2 $\log_{10}$) [1].

Стандартная доза даклатасвира – 60 мг (1 таблетка, которую проглатывают целиком) один раз в сутки независимо от приема пищи (с едой или без еды). Даклатасвир хорошо и быстро всасывается. Степень связывания с белками плазмы составляет 99%, однако даклатасвир проникает в гепатоциты как за счет пассивного транспорта, так и активно с помощью белков-транспортеров. 88% дозы даклатасвира выводится с калом (53% – в неизмененном виде) путем билиарной экскреции и секреции кишечных желез и только 6,6% – с мочой (в основном в неизмененном виде). Соответственно, модификация дозы даклатасвира при снижении скорости клубочкой фильтрации (СКФ) не требуется. Следует отметить, что при печеночной недостаточности, соответствующей циррозу печени класса А (5-6 баллов), класса В (7-9 баллов) и класса С (⩾10 баллов) по Child-Pugh, дозу даклатасвира также не меняют.

Даклатасвир является субстратом CYP3A4 и Р-гликопротеина. Концентрация даклатасвира может значительно увеличиться при применении сильных ингибиторов CYP3A4, в то время как сочетанное применение с умеренными ингибиторами CYP3A4 возможно. При одновременном назначении сильных индукторов CYP3A4 и Р-гликопротеина снижение концентрации даклатасвира может привести к утрате его терапевтического эффекта, поэтому их совместное применение запрещено. При лечении умеренными индукторами CYP3A4 иногда требуется увеличение суточной дозы даклатасвира до 90 мг.

Общая характеристика софосбувира

Софосбувир – нуклеотидный пангенотипический ингибитор основного репликативного фермента – РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B-региона HCV [2]. Софосбувир является пролекарством, которое при внутриклеточном метаболизме трансформируется в фармакологически активный аналог уридинтрифосфата. Стандартная доза софосбувира – одна таблетка 400 мг, которую принимают целиком после еды. После приема внутрь софосбувир быстро всасывается. Софосбувир (в основном в виде неактивного метаболита, покидающего гепатоциты после дефосфорилирования) характеризуется активной секрецией почечными канальцами (на 80%). В полной дозе софосбувир можно назначать только при легком и умеренном нарушении функции почек, в то время как его применение не рекомендуется у пациентов с тяжелой почечной недостаточности (ско-

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

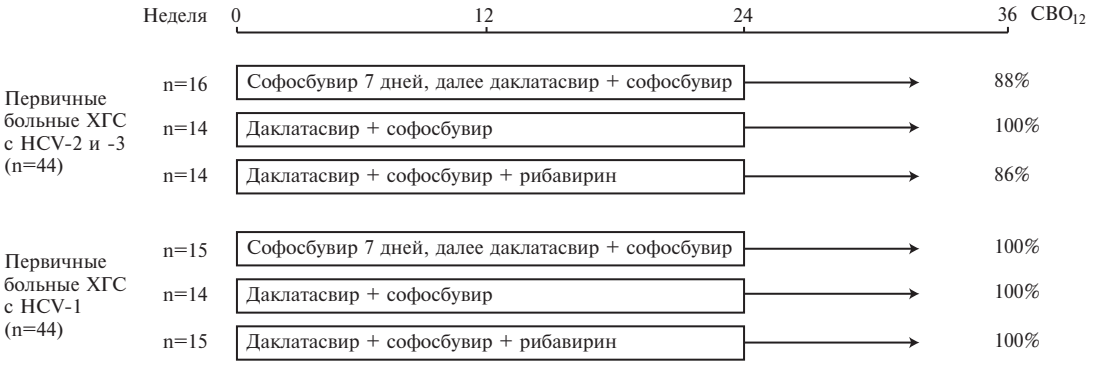


Рис. 1. Дизайн и результаты исследования AI444-040 (часть 1)

рость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м^2) и у больных, получающих лечение гемодиализом.

Хотя при печеночной недостаточности средней и тяжелой степени площадь под концентрационной кривой софосбувира возрастает на 126% и 143%, а активного метаболита – на 18% и 9% соответственно, тем не менее, софосбувир можно назначать в полной дозе при печеночной недостаточности любой степени.

Софосбувир не является субстратом или ингибитором/активатором печеночных ферментов системы цитохрома P450 (в том числе CYP3A4), а также UGT1A1, OATP-1B1, OATP-1B3, что снижает вероятность межлекарственных взаимодействий. Однако софосбувир (в отличие от неактивного метаболита) является субстратом P-гликопротеина и BCRP.

Эффективность и безопасность комбинированной терапии даклатасвиром и софосбувиром у пациентов, инфицированных HCV-1, HCV-2 и HCV-3, изучались в исследовании II фазы AI444-040, а затем в исследованиях III фазы ALLY-3 и ALLY-3+. Кроме того, были уточнены аспекты ПВТ даклатасвиром и софосбувиром при инфекции, вызванной HCV-1, HCV-2, HCV-3 и HCV-4, у ВИЧ-коинфицированных больных в исследовании III фазы ALLY-2, а также у больных с декомпенсированным циррозом печени (ЦП) и с HCV-реинфекцией после трансплантации печени в исследовании III фазы ALLY-1.

Исследование AI444-040

AI444-040 – клиническое исследование II фазы, целью которого было изучение эффективности и безопасности комбинации даклатасвира 60 мг/сут и софосбувира 400 мг/сут ± рибавирина (1000-1200 мг/сут при HCV-1 и 800 мг/сут при HCV-2 и HCV-3) у первичных больных, инфицированных HCV-1, HCV-2 и HCV-3 (рис. 1), и у больных ХГС, инфицированных HCV-1 и не ответивших на предыдущую “тройную” ПВТ с ингибиторами протеазы (рис. 2) [3]. У всех пациентов, включенных в это исследование, не было признаков ЦП. Важно подчеркнуть, что у 19 из 41 больного, не ответившего на предыдущую ПВТ, были выявлены мутации в NS3-регионе HCV, ассоциирующиеся с резистентностью.

Частота стойкого вирусологического ответа (СВО) при 24-недельной терапии даклатасвиром и софосбувиром у больных с HCV-1 составила 100%, с HCV-2 – 92%, с HCV-3 – 89%. Добавление рибавирина и наличие вводной фазы, во время которой применяли один софосбувир, не влияли на эффективность ПВТ. Частота СВО не зависела от субгенотипа HCV-1, генотипа ИЛ-28B, расы.

Во второй части исследования была установлена сопоставимая высокая частота СВО у больных с HCV-1, получавших 12-недельную ПВТ даклатасвиром и софосбувиром без рибавирина (рис. 2). Следует отметить, что у больных с HCV-1 при неэффективности предыдущей “тройной” ПВТ с телапревиром или боцепревиром повторное лечение даклатасвиром и софосбувиром (без рибавирина) в течение 24 недель оказалось эффективным в 100% случаев (рис. 2).

Профиль безопасности даклатасвира в комбинации с софосбувиром в исследовании AI444-040 был хорошим: наиболее часто отмечались головная боль и тошнота. В

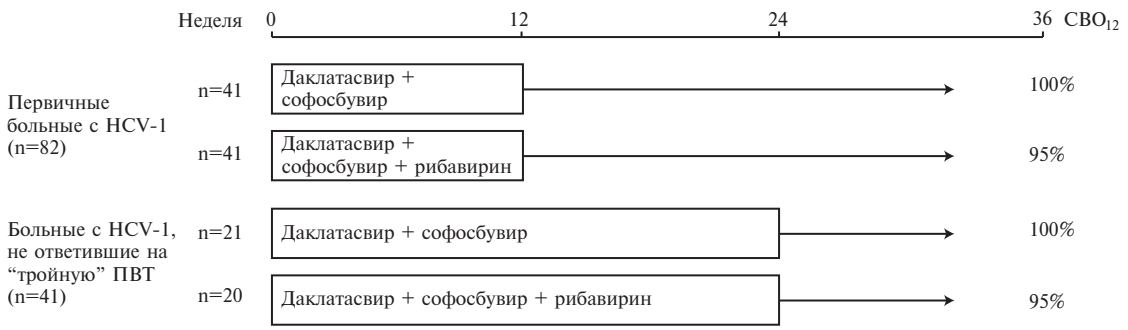


Рис. 2. Дизайн и результаты исследования AI444-040 (часть 2)

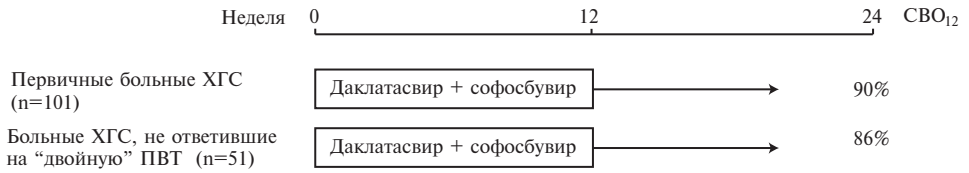


Рис. 3. Дизайн и результаты исследования ALLY-3

2 случаях лечение было прекращено из-за нежелательных явлений (НЯ), в том числе серьезных (фибромиалгия и инсульт), однако у обоих пациентов был достигнут СВО. Зарегистрированные серьезные НЯ (гастроэнтерит, колит, инсульт, острая почечная недостаточность на фоне дегидратации) не были связаны с принимаемыми препаратами.

На основании результатов исследования AI444-040 был сделан вывод о высокой эффективности и безопасности комбинации даклатасвира с софосбувиром у первичных больных ХГС в течение 24 недель при HCV-2 и HCV-3 и 12 недель при HCV-1. На основании результатов данного исследования была предложена высоко эффективная схема лечения больных, не ответивших на предыдущую "тройную" ПВТ с ингибиторами протеазы. В то же время в это исследование не включали больных ЦП.

Исследование ALLY-3

В клиническом исследовании III фазы ALLY-3 было продолжено изучение эффективности и безопасности даклатасвира и софосбувира (в том числе в течение 12 недель) у первичных больных ХГС с HCV-3 и у больных с HCV-3, не ответивших на предыдущую ПВТ на основе как интерферона-α, так и софосбувира или алиспоривира (рецидив – 61%, частичный ответ – 4%, "нулевой" ответ – 14%, другие варианты – 22%) [4]. Доля пациентов с компенсированным ЦП (METAVIR F4 по биопсии печени + FibroScan >14,6 кПа или FibroTest [или FibroSURE] ⩾0,75 + APRI >2) составила 19% (первичные больные) и 25% (больные с неэффективной предыдущей ПВТ).

Общая частота СВО составила 89%, в то числе 90% у первичных больных и 86% у пациентов, не ответивших на предыдущую ПВТ (рис. 3). Эффективность лечения даклатасвиром и софосбувиром не зависела от пола, возраста, стартовой вирусной нагрузки, генотипа ИЛ-28B, однако оказались ниже у больных ЦП (рис. 4).

Исходно ни у одного больного не выявили мутацию L31, ассоциирующуюся с резистентностью, у одного пациента без ЦП имелась мутация M28V (при этом СВО был достигнут). Полиморфизм A30 выявили у 14 из 147 больных (СВО был достигнут у всех 9 пациентов без ЦП и только у 1 из 5 пациентов с ЦП). У 2 из 4 больных ЦП с исходной мутацией A30, не ответивших на ПВТ, определялась мутация Y93H, у одного – мутация A30T (клинически незначимая) и у еще одного – мутация A30K. У других 5 больных с исходной мутацией A30K был достигнут СВО. Мутацию Y93H выявили у 13 из 147 больных. На лечение ответили 6 из 9 больных без ЦП и 1 из 4 больных с ЦП. Таким образом, наличие исходного полиморфизма Y93H снижает частоту СВО у больных ЦП с HCV-3 при лечении даклатасвиром с софосбувиром без рибавирина.

Профиль безопасности даклатасвира и софосбувира в данном исследовании был хорошим. НЯ, встречавшиеся по крайней мере у 10% пациентов, включали в себя головную боль (20%), слабость (19%) и тошноту (12%). Ни в одном случае не потребовалось досрочное прекращение лечения из-за НЯ. В 2% случаев отмечено повышение активности липазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы. Общая частота серьезных НЯ составила 1% (у одного больного наблюдалось желудочно-кишечное кровотечение, не связанное с проводимым лечением).

Результаты исследования ALLY-3 подтвердили высокую эффективность 12-недельного курса лечения даклатасвиром с софосбувиром (без рибавирина) у больных с HCV-3 без ЦП, в то время как результаты лечения больных ЦП были несколько хуже за счет высокой частоты рецидива при наличии исходной мутации Y93H в NS5A-локусе HCV.

Исследование ALLY-3+

Для улучшения результатов лечения даклатасвиром и софосбувиром у больных ЦП с HCV-3 предлагалось присоединять рибавирин и/или увеличить длительность ПВТ, тем более, что в исследовании ALLY-3 у 99% больных была достигнута авиремия через 12 недель после начала лечения, однако в дальнейшем часто развивался рецидив HCV-инфекции. Целесообразность данных подходов к лечению у больных с HCV-3 и продвинутым фиброзом (F3 – 25-31% в разных группах) и компенсированныи ЦП (F4 в разных группах – 75-69%) изучалась в клиническом исследовании III фазы ALLY-

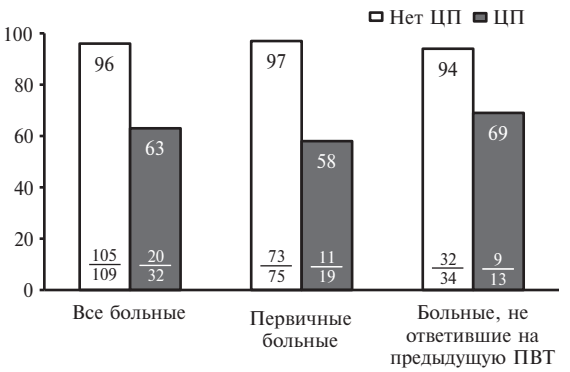


Рис. 4. Результаты исследования ALLY-3 в зависимости от наличия ЦП (METAVIR F4 при биопсии печени + FibroScan >14,6 кПа или FibroTest (или FibroSURE) ⩾0,75 + APRI >2)

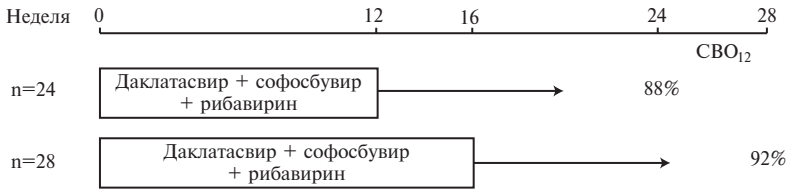


Рис. 5. Дизайн и общие результаты исследования ALLY-3+

3+ (рис. 5) [5]. Стадию фиброза оценивали на основании биопсии (n=10) или эластографии печени (n=40). В исследование включали первичных больных (25-27% в разных группах) и пациентов, не ответивших на предыдущую "двойную" ПВТ (62-63% в разных группах) или ПВТ софосбувиром и рибавирином (11-12% в разных группах).

Общая частота СВО составила 90%. Добавление рибавирина позволило повысить частоту СВО по сравнению с "историческим" контролем (см. результаты исследования ALLY-3). Частота СВО не зависела от продолжительности лечения, т.е. не была подтверждена целесообразность ее увеличения до 16 недель (рис. 5). На эффективность лечения не влияли также пол, масса тела и индекс массы тела, раса, наличие/отсутствие опыта ПВТ, исходная вирусная нагрузка, генотип ИЛ-28B (*rs1297860*), снижение дозы рибавирина, однако результаты лечения у больных с F4 стадией фиброза оказались хуже, чем у пациентов с F3 стадией (рис. 6).

В исследовании ALLY-3+ частота СВО не зависела от полиморфизма в позициях 28, 30, 31 и 93 в NS5A-регионе HCV (табл. 1). Таким образом, присоединение рибавирина к даклатасвиру и софосбувиру позволило преодолеть зависимость частоты СВО от исходного полиморфизма Y93H у больных ЦП.

Профиль безопасности комбинации даклатасвира и софосбувира был хорошим: частота серьезных НЯ составила 8,0% и 11,5% в группе у пациентов, получавших 12-недельную (n=2) и 16-недельную (n=3) ПВТ, соответственно. Случаев досрочного прекращения лечения не было. Все 5 серьезных НЯ не были связаны с проводимой терапией (сонливость, пневмония, базально-клеточная карцинома, атеросклероз и смерть от дилатационной кардиомиопатии). С частотой ⩾10% встречались бессонница (27-33%), слабость (25-27%), головная боль (19-29%), раздражительность (8-21%), слабость (8-19%), диарея (4-15%), одышка (8-11%). Выраженная анемия отмечена только у 1 (4%) пациента, получавшего 16-недельную терапию, а увеличение содержания билирубина – у 1 (4%) в обеих группах.

Таким образом, присоединение рибавирина у больных с инфекцией, вызванной HCV-3, и F3 или F4 стадией фиброза печени привело к значительному улучшению результатов лечения. При этом необходимость увеличения продолжительности лечения даклатасвиром, софосбувиром и рибавирином более 12 недель не была подтверждена. Присоединение рибавирина позволило преодолеть зависимость частоты СВО от исходного полиморфизма Y93H у больных с HCV-3 на стадии ЦП.

Исследование ALLY-2

В клиническом исследовании III фазы ALLY-2 изучали эффективность и безопасность комбинированной терапии даклатасвиром и софосбувиром у ВИЧ-инфицированных больных с HCV-1, HCV-2, HCV-3 и HCV-4 (рис. 7) [6,7]. В исследование были включены 203 первичных больных и пациентов, не ответивших на предыдущую "двойную" ПВТ и "тройную" ПВТ с ингибиторами протеазы ПВТ, а также терапию софосбувиром и рибавирином, в том числе с компенсированным ЦП (доля в разных группах – 9-29%, во всей выборке – 14%).

Исследование еще раз подтвердило высокую частоту СВО при 12-недельной ПВТ даклатасвиром и софосбувиром у пациентов со всеми генотипами HCV, однако

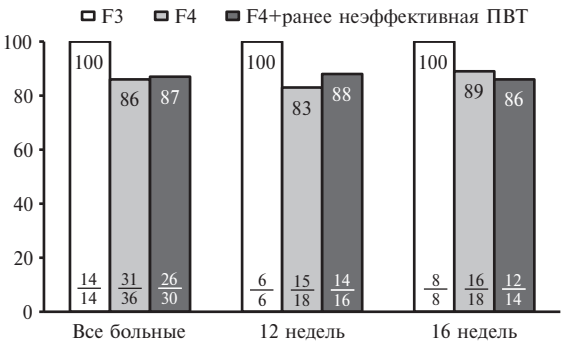


Рис. 6. Результаты исследования ALLY-3+ в зависимости от стадии фиброза (%)

ТАБЛИЦА 1. Частота стойкого вирусологического ответа (%) в исследовании ALLY-3+ в зависимости от исходного полиморфизма региона NS5A HCV

	Даклатасвир + софосбувир + рибавирин 12 недель, n=24	Даклатасвир + софосбувир + рибавирин 16 недель, n=26
M28		
Есть	НП	0
Нет	87,5	96,0
A30		
Есть	100	НП
Нет	83,3	92,3
L31		
Есть	НП	НП
Нет	87,5	92,3
Y93		
Есть	0	100
Нет	91,3	92,0

Примечание: НП – не применимо, так как в этих группах исходно отсутствовали соответствующие мутации

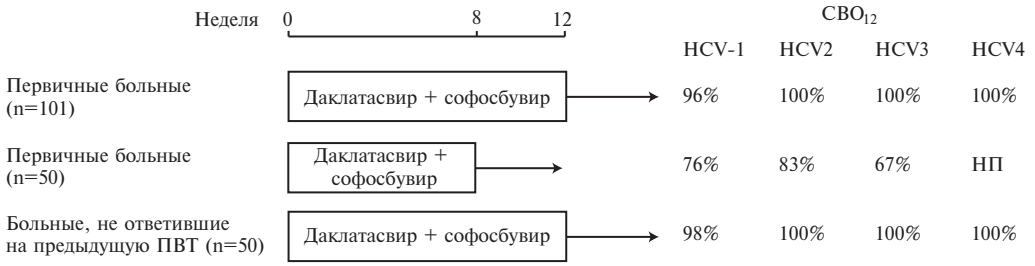


Рис. 7. Дизайн исследования и результаты исследования ALLY-2

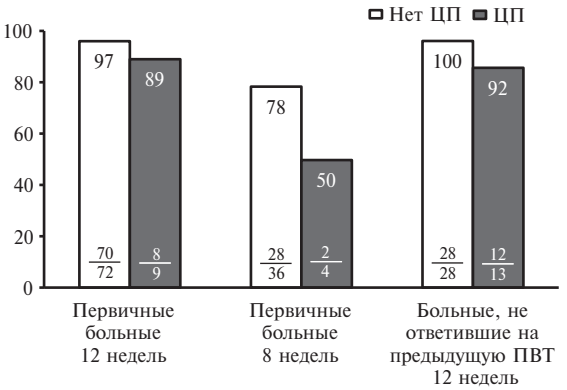


Рис. 8. Эффективность (%) ПВТ у пациентов с HCV-1 в исследовании ALLY-2 в зависимости от стадии фиброза

сокращение курса лечения до 8 недель сопровождалось снижением эффективности (рис. 7). Тем не менее, при 8-недельной ПВТ у 18 больных с исходной вирусной нагрузкой $<2 \times 10^6$ МЕ/мл частота СВО достигла 100%, в то время как у 32 пациентов с исходной вирусной нагрузкой $>2 \times 10^6$ МЕ/мл она составила 62%.

У пациентов с HCV-1 эффективность 12-недельной терапии не зависела от субгенотипа вируса, однако несколько снижалась у больных ЦП (рис. 8). Важным результатом исследования ALLY-2 стал тот факт, что различные режимы антиретровирусной терапии не влияли на эффективность комбинации даклатасвира и софосбувира.

Среди НЯ в исследовании ALLY-2 чаще всего встречались слабость, тошнота и головная боль, однако случаев досрочного прекращения терапии из-за НЯ не было. Серьезные НЯ не были связаны с проводимой терапией и включали приапизм, пресинкопе и боль в грудной клетке; наркотическую зависимость и тромбоэмболию легочной артерии; обморок и гипертонический криз. Во время наблюдения после лечения умерли 2 пациента (внезапно и от полиорганной недостаточности на фоне кардиомиопатии). Из лабораторных отклонений зарегистрирована значительная гипербилирубинемия, которая, отмечалась только у больных, получавших атазанавир.

Таким образом, в исследовании ALLY-2 была показана высокая эффективность 12-недельной комбинированной терапии даклатасвиром и софосбувиром у ВИЧ-инфицированных больных без ЦП, инфицированных HCV-1, HCV-2, HCV-3 и HCV-4, и нецелесообразность сокращения длительности лечения до 8 недель в этой категории больных. У ВИЧ-инфицированных больных с ЦП и HCV-1 отмечена удовлетворительная частота СВО.

Исследование ALLY-1

В проспективном открытом клиническом исследовании III фазы ALLY-1 изучали эффективность и безопасность 12-недельного применения даклатасвира, софосбувира и рибавирина (стартовая доза – 600 мг/сут, с последующим повышением до 1000 мг/сут с учетом концентрации гемоглобина и функции почек) у больных с компенсированным/декомпенсированным ЦП и у пациентов с HCV-реинфекцией после трансплантации печени [8].

Общая эффективность ПВТ в исследовании ALLY-1 оказалась высокой при различных генотипах HCV (рис. 9), однако у больных с ЦП класса С по Child-Pugh результаты лечения были хуже (рис. 10). Частота СВО у больных, перенесших трансплантацию печени, была высокой (рис. 11). У большинства больных декомпенсированным ЦП в результате ПВТ отмечено улучшения состояния по шкалам Child-Turcotte-Pugh и MELD, особенно у больных с исходно более высокой оценкой.

Лекарственных серьезных НЯ, в том числе с летальным исходом, не зарегистрировали. Один больной с ЦП класса А по Child-Pugh умер от сепсиса после того, как был достигнут СВО. Выраженные НЯ наблюдались у 2 больных декомпенсированным ЦП (анемия, некоронарогенная боль в грудной клетке) и у 2 пациентов после трансплантации печени (артралгии, головная боль). Один больной с HCV-4 и декомпенсированным ЦП прекратил лечение через 23 дня в связи с выполнением трансплантации печени. У него был достигнут СВО без

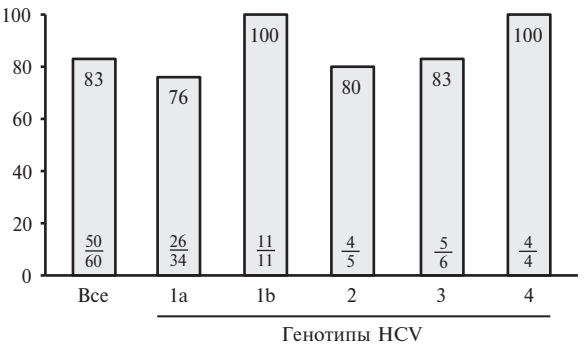


Рис. 9. Эффективность ПВТ в зависимости от генотипа HCV в исследовании ALLY-1 (до трансплантации печени)

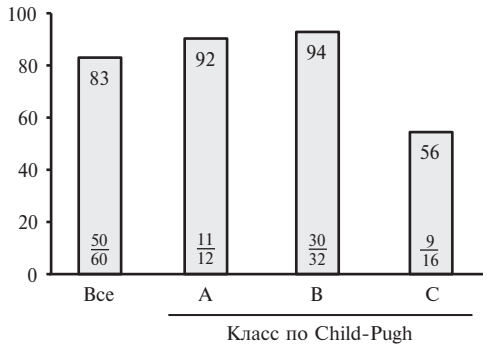


Рис. 10. Эффективность ПВТ в зависимости от класса по Child-Pugh в исследовании ALLY-1

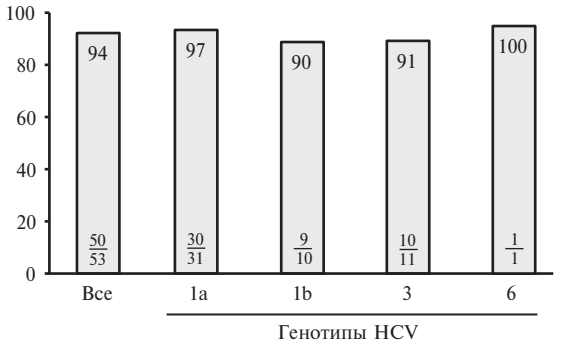


Рис. 11. Эффективность ПВТ в зависимости от генотипа HCV в исследовании ALLY-1 (после трансплантации)

ТАБЛИЦА 2. Рекомендации по применению даклатасвира в комбинации с софосбувиром ± рибавирином [9]

Даклатасвир + софосбувир (HCV-1, HCV-3, HCV-4)	
Пациенты без ЦП, как первичные, так и не ответившие на предыдущую “двойную” терапию Пег-ИФН-α/рибавирином	12 недель
Даклатасвир + софосбувир + рибавирин (HCV-1, HCV-3, HCV-4)	
Пациенты с ЦП (классы А или В по Child-Pugh), как первичные, так и не ответившие на предыдущую “двойную” терапию Пег-ИФН-α/рибавирином	12 недель (терапия даклатасвиром и софосбувиром без рибавирина возможна у пациентов с ЦП класса А; у пациентов с HCV-3 возможно увеличение длительности терапии до 24 нед (±рибавирин))
Пациенты с ЦП класса С по Child-Pugh, как первичные, так и не ответившие на предыдущую “двойную” терапию Пег-ИФН-α/рибавирином	24 недели (при непереносимости рибавирина возможна 24-недельная терапия даклатасвиром и софосбувиром)
Пациенты с рецидивом HCV-инфекции после трансплантации печени	12 недель

дополнительной ПВТ после операции. Один больной, перенесший трансплантацию печени, прекратил ПВТ через 31 день в связи с выраженной головной болью. В этом случае также был достигнут СВО. Четырнадцать (12%) больных прекратили прием рибавирина из-за анемии и других НЯ; 11 из них достигли СВО.

Таким образом, исследование ALLY-1 показало, что в сложной категории больных (ЦП, в том числе декомпенсированный, HCV-реинфекция после трансплантации печени) комбинированная терапия даклатасвиром, софосбувиром и рибавирином обеспечивает высокую вероятность эрадикации HCV-инфекции.

Заключение

Опыт изучения даклатасвира в комбинации с софосбувиром ± рибавирином позволил разработать рекомендации по клиническому применению данной схемы, изложенные в российской инструкции по применению даклатасвира (табл. 2). [9]. Комбинация ингибитора NS5A даклатасвира и нуклеозидного ингибитора NS5B софосбувира (дополненная в некоторых случаях рибавирином) в Российской Федерации представляет сегодня единственный вариант универсального пангенотипического лечения ХГС, в значительной степени облегчающего выбор схемы терапии у конкретного пациента. Даклатасвир + софосбувир ± рибавирин характеризуются высокой эффективностью и безопасностью, установленными как в клинических исследованиях II-III фаз, так и в реальной клинической практике. Ключевой характеристикой данного варианта лечения ХГС, в том числе у пациентов с ВИЧ-коинфекцией, является пангенотипическая активность.

1. Herbst DA, Reddy KR. NS5A inhibitor, daclatasvir, for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. Expert Opin Investig Drugs, 2013;22(10):1337-46.
2. Herbst DA, Reddy KR. Sofosbuvir, a nucleotide polymerase inhibitor, for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. Expert Opin Investig Drugs 2013;22(4):527-36.
3. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, et al; AI444040 Study Group. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med 2014;370(3):211-21.
4. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al; ALLY-3 Study Team. All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. Hepatology 2015;61(4):1127-35.
5. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, et al. Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+). Hepatology 2016;63(5):1430-41.
6. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, et al; ALLY-2 Investigators. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV in patients coinfected with HIV-1. N Engl J Med 2015; 373(8):714-25.
7. Luetkemeyer AF, McDonald C, Ramgopal M, et al. 12 weeks of daclatasvir in combination with sofosbuvir for HIV-HCV coinfection (ALLY-2 Study): efficacy and safety by HIV combination antiretroviral regimens. Clin Infect Dis 2016;62(12):1489-96.
8. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. Hepatology 2016;63(5):1493-505.
9. Инструкция по применению лекарственного препарата Даклинза®.

Daclatasvir plus sofosbuvir ± ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C

E.Z. Burnevich, E.N. Nikulkina, S.E. Shanytsina

A review summarizes the results of clinical trials of daclatasvir plus sofosbuvir ± ribavirin in patienths with different genotypes of HCV (1, 2, 3 и 4).

Key words. *Chronic hepatitis C, treatment, daclatasvir, sofosbuvir, ribavirin .*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (4), 71-76.

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Фармакоэпидемиологическое исследование БЦЖ-остита при вакцинопрофилактике туберкулеза у детей

И.И. Снегирева, К.Э. Затолочина, Б.К. Романов

ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" МЗ РФ, Москва

Цель. Изучение клинико-эпидемиологических особенностей БЦЖ-остита у детей, привитых вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М.

Материал и методы. Был проведен ретроспективный анализ медицинской документации, полученной Государственным НИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича и Научным центром экспертизы средств медицинского применения, в том числе актов расследований поствакцинальных осложнений, выписок из историй развития и болезни детей, индивидуальных карт беременных и родильниц детей, привитых вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М в 2003-2014 гг.

Результаты. На протяжении 12 лет осложнения со стороны костной системы после иммунизации против туберкулеза были выявлены у 522 детей. При БЦЖ-остите часто отмечалось поражение костей нижних конечностей, что отличало его от "классического" костного туберкулеза, при котором преобладает спондилит. Во время беременности у 60% матерей детей с БЦЖ-оститом были выявлены как инфекционные, так и соматические заболевания. У половины детей с БЦЖ-оститом наблюдались частые ОРВИ и/или заболевания ЛОР-органов, более чем у трети — перинатальное поражение центральной нервной системы и внутриутробная инфекция, у одной пятой — аллергические заболевания. В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок были вакцинированы 50,8% и 63,4% детей с БЦЖ- и БЦЖ-М-оститом, соответственно, по индивидуальному плану вакцинация проводилась в 3,8% и 10,5% случаев. Отмечена повышенная реактогенность отдельных серий препаратов для иммунизации против туберкулеза.

Заключение. При изучении состояния здоровья заболевших детей не выявлено клинических признаков первичного иммунодефицита, который мог бы способствовать развитию БЦЖ-остита. У всех пациентов не было противопоказаний к применению туберкулезных вакцин; они хорошо переносили вакцинацию другими препаратами календаря прививок, в том числе живыми вакцинами.

Ключевые слова. *БЦЖ-остит, вакцинопрофилактика туберкулеза, поствакцинальные осложнения.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (4), 77-80.

Адрес: 127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8 стр. 2

Туберкулез остается одним из наиболее социально-значимых инфекционных заболеваний в Российской Федерации. Серьезную проблему представляет туберкулез у детей, у которых заболевание чаще всего развивается непосредственно после контакта с источником инфекции, поэтому детская заболеваемость отражает общую эпидемическую ситуацию [1,2]. В России заболеваемость туберкулезом среди детей в возрасте до года в 2012 г. составила 6,09 на 100 тыс. [3]. При этом необходимо отметить, что примерно на одном уровне (в 1997 г. — 38 случаев, в 2006 г. — 22 случая, в 2011 г. — 23 случая) сохраняется число случаев туберкулезного менингита, признанного индикатором эффективности вакцинации [1]. Иммунизация вакциной БЦЖ детей раннего возраста относится к наиболее важным мерам, предупреждающим развитие генерализованных форм туберкулеза в данной возрастной группе. По данным форм федерального статистического наблюдения в 2014 г. в Российской Федерации этой вакциной были привиты 1 765 423 новорожденных [4].

Проблемой современной вакцинопрофилактики туберкулеза является риск возникновения поствакцинальных реакций и осложнений, частота которых в последнее время увеличилась [1]. Чаще всего отмечаются местные реакции и лимфаденит. Поражение костей, развивающееся после вакцинации БЦЖ, в соответствии с классификацией ВОЗ относится к проявлениям персистирующей диссеминированной БЦЖ-инфекции без

летального исхода. В отечественной и зарубежной литературе эти осложнения обозначают терминами “БЦЖ-остит” или “БЦЖ-остеомиелит” и относят к тяжелым [5-9]. По некоторым данным, с 1995 по 2009 г. частота БЦЖ-остита в России увеличилась с 0,3 до 6,62 на 100 000 первично привитых [10]. В других странах этот показатель находится в пределах от 3,2 до 36,9 на 100 000 привитых и превышает заболеваемость детей костным туберкулезом [11,12]. В отдельных регионах России истинная частота БЦЖ-остита может быть в 20-25 раз выше официальных средних данных и сопоставимой с таковой в европейских странах [10].

Основная цель фармаконадзора заключается в определении факторов, способствующих развитию побочных эффектов вакцин, что является основой для разработки научно обоснованных мер их профилактики. Учитывая низкую частоту развития тяжелых форм поствакцинальной патологии, для соответствующего заключения необходимы как достаточное количество анализируемого материала, так и полнота содержащейся в нем информации. Этим требованиям отвечают данные фармаконадзора за генерализованными формами осложнений после применения туберкулезных вакцин – поствакцинальным оститом.

Целью исследования было изучение клинико-эпидемиологических особенностей БЦЖ-остита у детей на основании данных, полученных Государственным НИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича и Научным центром экспертизы средств медицинского применения.

Материал и методы

Был проведен ретроспективный анализ медицинской документации (акты расследований поствакцинальных осложнений, выписки из историй развития и болезни детей, индивидуальные карты беременных и родильниц) детей, привитых вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М за 12 лет с 2003 по 2014 г. включительно. Рассмотрены статистические данные о локализации оститов, вызванных вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М, а также клинические проявления этого осложнения. Кроме того, оценивали течение вакцинального процесса у заболевших после вакцинации другими препаратами Национального календаря профилактических прививок, структуру неспецифической заболеваемости во время беременности матерей детей с БЦЖ-оститом, преморбидный фон детей с БЦЖ и БЦЖ-М оститом и течение постнатального периода. У части детей определяли состояние иммунитета по данным иммунограмм, представленных в медицинской документации.

Результаты

На протяжении 12 лет осложнения со стороны костной системы после иммунизации против туберкулеза были выявлены у 522 детей. Препаратом БЦЖ были привиты 369 (71,7%) из них, БЦЖ-М – 153 (29,3%). У 9 детей поствакцинальные осложнения включали в себя коксит, гонит или поражение мягких тканей. Поствакцинальный остит чаще всего был малосимптомным. Общее состояние детей, как правило, не изменялось. Только у 10,3% из них при первичном обращении за медицинской помощью отмечалось повышение температуры тела до 37,0-39,0°С. В 32,7% случаев определялся умеренный отек мягких тканей, при этом кожа обычно не была изменена. У 17,7% детей наблюдалось ограничение функции сустава, ближайшего к очагу поражения, у 10,0% – боль. В 9% случаев появлению клинических симптомов остита предшествовала травма в виде ушиба или перелома, по поводу которых дети обращались в травматологические пункты. У большинства детей имело место сочетание указанных симптомов. Чаще всего патологический процесс поражал бедренную кость (21,2%), большеберцовую и малоберцовую кости (20,0%), грудину (15,6%), несколько реже – плечевую кость (11,6%), кости предплечья и кисти (11,6%), кости стопы (9,3%) и ребра (8,5%).

Гистологическое исследование костных очагов во время операции проводилось в 273 (52,3%) случаях. Выявленные изменения соответствовали туберкулезному процессу, однако выделить и идентифицировать *M. bovis* методом ПЦР удалось только у 64 (23,4%) детей. С 2010 г. для дифференциальной диагностики поствакцинального остита и туберкулеза применяется Диаскин-тест (рекомбинантный туберкулезный аллерген 0,2 мкг в 0,1 мл). Результаты этой пробы отрицательные у лиц, вакцинированных БЦЖ, но не инфицированных микобактериями туберкулеза. Проба была отрицательной во всех 78 случаях (34% от общего количества сообщений в 2010-2012 гг.). На протяжении всего периода наблюдения не было сообщений о БЦЖ-остите после ревакцинации детей в возрасте 7 и 14 лет.

Течение беременности у матерей детей с поствакцинальным оститом было неосложненным в 15,6% случаев. Осложнения включали в себя угрозу прерывания беременности (16,4%), анемию (14,3%), гестоз (13,5%) и хроническую фетоплацентарную недостаточность (10,2%). У 1,6% женщин имелась многоплодная беременность. У 15,9% женщин во время беременности диагностировали инфекции, передаваемые половым путем (уреаплазмоз, микоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция, генитальный герпес и др.), у 12,7% – обострения хронических соматических заболеваний, у 10,2% – острые инфекционные заболевания, у 1,6% – алкогольную и никотиновую зависимость. У 60% женщин отмечалось сочетание указанных состояний. 19,7% детей родились оперативным путем. У 36% женщин роды были первыми, у 23,7% – вторыми. Масса тела при рождении превышала 4 кг у 13,4% детей, составляла от 3 до 4 кг – у 62,2% и была менее 2,5 кг – у 5,9%. Доля детей, родившихся здоровыми, составила 13,6%. В 34,5% случаев выявлено перинатальное поражение центральной нервной системы разной степени тяжести, в 34,0% – внутриутробная инфекция. Гипербилирубинемия наблюдалась у 10,0% детей с оститом, синдром задержки развития плода и гипотрофия – у 6,7% (табл. 1). До установления диагноза БЦЖ-остита частые ОРВИ и заболевания ЛОР-органов были диагностированы у 48,5% детей, аллергические заболевания (атопический дерматит, пищевая аллергия) – у 19,7%, реже

ТАБЛИЦА 1. Структура перинатальной патологии у 522 детей с БЦЖ-оститом

	n	%
Здоровы	71	13,6
Поражение ЦНС	180	34,5
Внутриутробные инфекции	177	34,0
Гипербилирубинемия	52	10,0
Гипотрофия	35	6,7
Натальная травма	9	1,7
Нет данных	71	13,6

Примечание: у 1 ребенка регистрировалось от 0 до 2–6 заболеваний, поэтому сумма отличается от 100%

ТАБЛИЦА 2. Структура перенесенных заболеваний и патологических состояний у 522 детей с БЦЖ-оститом

	n	%
Острые респираторные заболевания, заболевания ЛОР–органов	253	48,5
Аллергические заболевания	103	19,7
Кишечные инфекции	43	8,2
Врожденная патология	42	8,0
сердечно-сосудистой системы	40	7,7
Анемия		
Детские инфекции	16	3,0
Дисплазия тазобедренных суставов	14	2,7
Инфекции мочевыводящих путей, врожденная патология почек	13	2,5
Оперативные вмешательства	10	1,9
Иммунодефицит	8	1,5
Прочие	57	10,9

Примечание: у 1 ребенка регистрировалось от 0 до 2–6 заболеваний, поэтому сумма отличается от 100%

встречались заболевания сердечно-сосудистой системы, кишечные инфекции и анемия (табл. 2). У большинства детей наблюдалось сочетание указанных патологических состояний.

Данные о переносимости вакцин Национального календаря прививок, которые могут косвенно свидетельствовать о состоянии здоровья детей с поствакциональным оститом, представлены в табл. 3. В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок были вакцинированы 50,8% и 63,4% детей с БЦЖ и БЦЖ-М оститом, соответственно, по индивидуальному плану вакцинация проводилась в 3,8% и 10,5% случаев. Только у одного ребенка с БЦЖ-оститом был зарегистрирован отек Квинке на введение АКДС вакцины. У остальных детей нежелательные реакции на вакцинацию отсутствовали. 117 (48,0%) детей с БЦЖ-оститом и 60 (40,0%) детей с БЦЖ-М оститом были привиты живыми вакцинами против кори, паротита и краснухи. Нежелательных реакций у привитых не зарегистрировано, отмечено нормальное течение вакцинального процесса, что может свидетельствовать об отсутствии у них каких либо признаков иммунодефицита.

Осложнения у детей были вызваны 320 сериями вакцины БЦЖ и БЦЖ-М двух отечественных производителей. Препараты 106 серий вызвали развитие заболевания у 2 и более вакцинированных.

Обсуждение

Локализация поражения при поствакцинальном остите отличается от зоны поражения при “классическом” костном туберкулезе, при котором доля спондилита достигает 80% [6,13]. Для БЦЖ-остита характерно поражение костей нижних конечностей, которое наблюдается в 50-60% случаев. Гистологические изменения в материале из очага поражения при БЦЖ-остите во всех случаях соответствуют туберкулезному процессу, однако выделить и идентифицировать *M. bovis* с помощью микробиологических методов или ПЦР из патологического материала удается только в 22–45% случаев [5,14]. Таким образом, в настоящее время основными методами диагностики БЦЖ-остита остаются данные гистологического исследования, информация о проведенной вакцинации при отсутствии контакта с больным туберкулезом [15]. Ряд авторов считают главным фактором риска развития подобных осложнений иммуногенетические особенности организма ребенка (первичный или вторичный иммунодефицит) [10,16-18]. Течение и структура осложнений беременности у матерей детей с поствакцинальным оститом не отличались от таковых в общей популяции. По литературным данным доля нормальных родов в популяции составляет 31,7%, в то время как в остальных случаях роды сопровождаются теми или иными осложнениями [19]. Характер перинатальной патологии у детей с БЦЖ-оститом не отличался от патологии новорожденных в общей популяции, за исключением патологии сердечно-сосудистой системы. Эти неблагоприятные факторы могут способствовать формированию у плода иммунных нарушений и снижению иммунологической реактивности [20]. В целом частота перинатальной патологии ЦНС в общей популяции составляет 15-20% [21-23], а распространенность внутриутробной инфекции может достигать 10% [19,24]. По данным литературы малые аномалии развития сердца и врожденные пороки у маленьких детей встречаются редко (0,2-2,5% от общей популяции ново-

ТАБЛИЦА 3. Профилактическая вакцинация детей с БЦЖ-оститом (кроме противотуберкулезной), n (%)

	Дети с БЦЖ-оститом (n=369)	Дети с БЦЖ-М-оститом (n=153)	p
Привиты по календарю	188 (50,8)	97 (63,4)	<0,05
В том числе против кори, паротита, краснухи	117 (48,0)	60 (40,0)	>0,05
Привиты по индивидуальному плану	14 (3,8)	16 (10,5)	<0,05
Сведения только о вакцинации против вирусного гепатита В	26 (7,1)	12 (7,8)	>0,05
Не привиты			
Противопоказания	4 (1,1)	1 (0,7)	>0,05
Отказ от вакцинации	1 (0,3)	3 (1,9)	>0,05
Нет сведений	136 (36,9)	24 (15,7)	-

рожденных) [25-28]. Об отсутствии значимых нарушений иммунного статуса детей, заболевших оститом, свидетельствует их адекватная реакция на вакцинацию против других инфекций, проведенную до развития заболевания. В исследованиях отечественных авторов было показано, что часто болеющие дети хорошо переносят вакцинацию живыми вакцинами, а изменения иммунологических показателей носят транзиторный характер [29,30]. Некоторые авторы считают главным фактором риска развития осложнения остаточную вирулентность вакцинного штамма [14,31]. В нашем исследовании препараты 106 серий вызвали развитие заболевания у 2 и более вакцинированных.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что на частоту развития осложнений после вакцинации БЦЖ могут оказать влияние состояние здоровья ребенка во время вакцинации и в период формирования иммунитета, состояние здоровья матери во время беременности и свойства вакцины. Однако при анализе медицинской документации заболевших не были установлены клинические факторы, которые могли бы способствовать развитию поствакцинального остита, в частности у них отсутствовали клинические признаки тяжелого иммунодефицита. Все заболевшие не имели противопоказаний к применению туберкулезных вакцин и хорошо переносили вакцинацию другими препаратами календаря прививок, в том числе живыми вакцинами. Отмечена повышенная реактогенность отдельных серий препаратов для иммунизации против туберкулеза.

1. Аксенова В.А., Леви Д.Т. Туберкулез у детей и подростков. Био Препараты 2012;1(44):22-27.
2. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Клевно Н.И., Севостьянова Т.А. Современные аспекты эпидемилогической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации и значение вакцинопрофилактики. Био Препараты 2010;3(39): 12-3.
3. Государственный доклад. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году М., 2015:98.
4. Государственный доклад. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году М., 2015:98-9.
5. Коваленко К.Н. БЦЖ-оститы у детей: алгоритмы диагностики и лечения. Проблемы туберкулеза 2004;1:21-4.
6. Левашов Ю.Н., Гарбуз А.Е. Костно-суставной туберкулез. От П.Г. Корнева до наших дней. М, 2003:293.
7. Севостьянова Т.А., Аксенова В.А., Краснопрошина Л.И. Клиноко-иммунологическая характеристика осложнений вакцины против туберкулеза. Фтизиатрия и пульмонология 2011;2(2):73.
8. Чугаев Ю.П., Голубев Д.Н., Камаева Н.Г., Гринберг Л.М., Камаев Е.Ю., Чарыкова Г.П. Противотуберкулезная вакцинация БЦЖ: “за” и “против”. Фтизиатрия и пульмонология 2011;1:90-7.
9. Шкурупий В.А., Филимонов П. Н., Курунов Ю.Н. Эволюция гранулем, индуцированных введением вакцины БЦЖ в эксперименте. Проблемы туберкулеза 1998;6:63-5.
10. Мушкин А.Ю. Костно-суставной туберкулез у детей: современная ситуация и прогноз. Проблемы туберкулеза 2007;1:13-6.
11. Koyama A., Taida J., Nakata S. Kekkaku. Osteitis as a complication of BCG vaccination 2009;83(3):125-32.
12. Kroger L., Korpi M., Brander E. et. al. Osteitis after newborn vaccination with three different bacillus Calmette Guerein vaccines: 29 years of experience. Pediatr Infect Dis J 1994;13:113-6.
13. Кульчавеня Е.В., Ковешникова Е.Ю., Жукова И.И. Клинико-эпидемиологические особенности современного туберкулезного спондилита. Туберкулез и болезни легких 2013;1:41-5.
14. Kim S.H., Kim S.Y., Eun B.W. et al. Vaccine. BCG osteomyelitis caused by the BCG Tokyo strain and confermed by molecular method 2008;26:4379-81.
15. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации. Приказ МЗ РФ №109 от 21 марта 2003 г.
16. Медуницын Н.В. Вакцинология. М., 2010:221.
17. Nelson R., Rasool M.N. Osseous manifestation of tuberculosis in children. J Pediatr Ortop 2001;21:749-55.
18. Talbot E. A., Perkins M. D., Silva S. et. al. Disseminated BCG disease after vaccination. Clin Infect Dis 1997;24:1139-46.
19. Фофанова И.Ю. Некоторые вопросы патогенеза внутриутробных инфекций. Лечащий врач 2010;4 /http://www.lvrach.ru/2004/10/4531862/.
20. Костинов М.П. Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией. М., 2002:305.
21. Александрова В.А., Кирьянова В.В., Братова Е.А. Использование электроимпульсной терапии в лечении детей с последствиями перинатальных поражений центральной нервной системы. Лечащий врач 2011; 8 http://www.lvrach.ru/2011/08/15435256/.
22. Волосовец А.П., Кривопусов С.П., Логинова И.А., Шакотько М.А. Последствия перинатальных поражений центральной нервной системы: дискуссионные вопросы. Здоровье ребенка 2008;4(13):101-6.
23. Хетагурова Ю.Ю., Хубаева И.В. Состояние здоровья детей младенческого возраста с постгипоксическим поражением нервной системы. Фундаментальные исследования 2011;10(3):565-9.
24. Заплаптников А.Л., Коровина Н.А., Корнева М.Ю. Чебуркин А.В. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика. Лечащий врач 2008; 5 /http://www.lvrach.ru/2005/08/4532901/.
25. Виноградов К.В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность и современное состояние проблемы. Здоровье ребенка 2007;6(9) http://www.mif-ua.com/archive/article/3625.
26. Мирионков Д.Н., Токарева Л.Г., Туров Н.В., Кобыляну Г.Н. Малые аномалии развития сердца у лиц молодого возраста из разных регионов мира. Земский врач 2012;6(17):54-6.
27. Romero R.M., Ganluigi Pilu M., Philippe M. et al. Prenatal diagnosis of congenital anomalies. 1994: 448.
28. Stoll C. Distribution of single organ malformation in European populations. Ann Genet 1995;38:32-43.
29. Костинов М.П., Соловьева И.Л. Иммуномодуляторы и вакцинация. М., 2013:45-56.
30. Лакоткина ЕА, Харит С.М., Черняева Т.В. Тактика вакцинации детей с хроническими заболеваниями. Практика педиатра 2007; 3:38-42.
31. Hesseling A.C., Johnson L.F., Jaspan H. Disseminated Bacille Calmette – Guerin disease in HIV-infected South African infants. Bulletin of the World Health Organization 2009;87:505-11.

Pharmacoepidemiological evaluation of BCG-osteitis in children

I.I. Snegireva, K.E. Zatolochina, B.K. Romanov

Aim. To evaluate epidemiology and clinical features of osteitis in children vaccinated by BCG vaccine.

Material and methods. We retrospectively studied the reports of osteitis in children vaccinated by BCG vaccine in Russia from 2003 to 2014.

Results. Over 12 years, there were 522 reports of osseus complications after vaccination against tuberculosis in children. Unlike classic osseus tuberculosis that frequently involves spine, BCG osteitis was characterized by predominant lower extremities disease. Sixty percent of mothers of children with osseus complications had infectious or other diseases during pregnancy. Patients with BCG osteitis frequently presented with a history of recurrent acute respiratory viral infections and/or ENT diseases, perinatal central nervous system disease, intrauterine infections and allergic diseases. More than fifty percent of children with BCG osteitis were vaccinated according to the National Immunization Program.

Conclusion. We did not establish clinical predictors of BCG osteitis in children. All patients had no contraindications to vaccination against tuberculosis and did not develop adverse reactions after immunization with other pediatric vaccines, including live vaccines.

Key words. *BCG osteitis, vaccinal prevention of tuberculosis, postvaccinal complications.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (4), 77-80.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Шкала антихолинергической нагрузки как метод борьбы с полипрагмазией у пациентов пожилого и старческого возраста

[1]Д.А. Сычев, [2]Р.Е. Орехов

[1]Кафедра клинической фармакологии и терапии Российской медицинской академии последипломного образования,
[2]Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Обзор посвящен одному из современных методов борьбы с полипрагмазией — шкале антихолинергической лекарственной нагрузки. Описаны системные и центральные неблагоприятные побочные реакции (НПР) при применении лекарственных средств с антихолинергическими эффектами, приведены примеры из исследований, показывающих клиническое значение и распространенность данной проблемы. Рассматриваются существующие шкалы антихолинергической лекарственной нагрузки и описана шкала, включающая в себя наиболее полный список лекарственных средств с антихолинергическими эффектами. Предложен алгоритм для применения ее в клинической практике как метод борьбы с полипрагмазией.

Ключевые слова. *Полипрагмазия, шкала антихолинергической нагрузки, лекарственные средства с антихолинергическим действием, неблагоприятные побочные реакции, когнитивный дефицит.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 24 (4), 81-84.

За последние 100 лет средняя продолжительность жизни значительно увеличилась, что в значительной мере связано с разработкой лекарственных средств (ЛС) и методов лечения как хронических, так и острых заболеваний. У пожилых пациентов выше вероятность выявления нескольких заболеваний, требующих одновременного назначения различных ЛС, что приводит к полипрагмазии и увеличению риска побочных эффектов, в том числе со смертельным исходом. Дополнительными факторами, способствующими полипрагмазии, могут быть наблюдение у нескольких специалистов, частое применение ЛС, отпускающихся без рецепта, а также лекарственных трав и пищевых добавок. Полипрагмазия сопровождается увеличением затрат на лечение как для самого пациента, так и системы здравоохранения в целом.

Адрес: 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Многие авторы определяют полипрагмазию как назначение определенного количества ЛС (например, более 10) одному пациенту. Возможно, более подходящим вариантом будет использование избыточного количества ЛС, в которых нет необходимости, хотя правильнее все же определять полипрагмазию как совместное назначение большого числа ЛС и применение излишних ЛС. Количественная оценка полипрагмазии представляет трудную задачу, так как порой бывает сложно определить, какие ЛС конкретному пациенту подходят, а какие нет.

Существует несколько методов борьбы с полипрагмазией:

1. Индекс рациональности ЛС;
2. Алгоритм “Паллиативный подход к решению проблемы полипрагмазии у пожилых пациентов”;
3. Шкала антихолинергической когнитивной нагрузки;
4. Критерии Бирса (Американская гериатрическая ассоциация, 2012);
5. Критерии STOPP-START (STOPP — The Screening Tool of Older Persons Prescriptions, Рекомендации Национальной службы здравоохранения Великобритании, NHS, 2013, обновления 2015).

Данный обзор посвящен одному из этих подходов — шкале антихолинергической нагрузки. Многие ЛС

ТАБЛИЦА 1. Классические М-холиноблокаторы и ЛС с антихолинергическим действием и показания к их применению [1]

Классические М-холиноблокаторы	ЛС с антихолинергическими эффектами
Атропин (спазм желудочно-кишечного тракта, слюнотечение)	Амитриптилин (депрессия, нейропатическая боль)
Бензтропин* (двигательные расстройства)	Кариспродол* (мышечный спазм)
Дарифенацин (гиперактивный мочевой пузырь)	Хлорфенирамина малеат* (аллергический ринит)
Дицикловерин (спазм желудочно-кишечного тракта)	Аминазин (ажитация, тошнота и рвота, психоз)
Гиосциамин* (спазм желудочно-кишечного тракта, слюнотечение)	Циклобензаприн* (мышечный спазм)
Ипратропия бромид (бронхоспазм)	Димедрол (бессонница, зуд)
Меклозин* (укачивание, головокружение, тошнота и рвота)	Дизопирамид* (аритмии)
Оксибутинин (гиперактивный мочевой пузырь)	Доксепин* (депрессия, бессонница)
Скополамин (укачивание, слюнотечение, тошнота и рвота)	Метаксалон* (мышечный спазм)
Солифенацин (гиперактивный мочевой пузырь)	Метокарбамол (мышечный спазм)
Тиотропия бромид (бронхоспазм)	Оланзапин (возбуждение, психоз)
Толтеродин (гиперактивный мочевой пузырь)	Пароксетин (депрессия, панические расстройства)
Тригексифенидил (двигательные расстройства)	Прокаинамид (аритмии)
Триметобензамид* (тошнота и рвота)	Прометазин (укачивание, тошнота и рвота)
Троспия хлорид (гиперактивный мочевой пузырь)	Кветиапин (возбуждение, психоз)

Примечание: *препарат отсутствует в Государственном реестре ЛС

обладают антихолинергической активностью, которая проявляется системными НПР, в частности ухудшением когнитивной функции. Соответственно, применение ЛС с антихолинергическими эффектами может способствовать ее снижению, которое часто наблюдается у людей пожилого и старческого возраста.

Ацетилхолин – главный медиатор парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Существует 2 типа холинергических рецепторов – никотиновые и мускариновые. Среди последних выделяют 5 подтипов. M_1-мускариновые рецепторы локализуются в ЦНС и париетальных клетках слизистой оболочки желудка и участвуют в регуляции памяти, желудочной секреции и моторики желудочно-кишечного тракта. M_2-мускариновые рецепторы обнаружены в клетках предсердий и проводящей системы сердца, а также пресинаптических нервных окончаниях. Они опосредуют отрицательные хроно- и дромотропные эффекты парасимпатической нервной системы. M_3-мускариновые рецепторы располагаются в клетках экзокринных желез, гладких мышц и эндотелия сосудов. Антихолинергические средства блокируют действие ацетилхолина на мускариновые рецепторы. Выделяют классические М-холиноблокаторы и ЛС с антихолинергическими эффектами (табл. 1).

В целом ряде исследований показано, что применение ЛС с антихолинергическими эффектами оказывает отрицательное влияние на когнитивные функции (познавание, память, работоспособность). Например, скополамин в дозе 0,4 мг снижал активность гиппокампа при выполнении определенных задач, таких как узнавание лиц у молодых людей. Когнитивный дефицит проявлялся также нарушением внимания, праксиса, ухудшением памяти и снижением скорости психомоторной реакции [3]. В другом исследовании умеренные когнитивные расстройства (увеличение времени реакции, ухудшение внимания, памяти) были выявлены у 80% пожилых пациентов, длительно принимавших ЛС с антихолинергическими эффектами, и только 35% пациентов, которые не получали подобные ЛС (p=0,001) [4]. В другом исследовании лечение ЛС с антихолинергической активностью у женщин ассоциировалось со снижением индексов по вербальным шкалам (отношение рисков [ОР] 1,41) и ухудшением глобальной когнитивной функции (ОР 1,22), а у мужчин – со снижением зрительной памяти (ОР 1,63) и исполнительных функций (ОР 1,47). Риск развития когнитивных расстройств и деменции при применении подобных препаратов был в 1,4-2,0 и 1,6 раза выше, соответственно, чем у пациентов, прекративших их прием [5].

Применение ЛС с антихолинергическими эффектами у пациентов пожилого и старческого возраста может привести к ухудшению течения уже имеющихся заболеваний, в том числе нарушений ритма, доброкачественной гиперплазии простаты, глаукомы, хронической сердечной недостаточности, запора, деменции, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (табл. 2) [6]. Кроме того, лечение ЛС с антихолинергической активностью может приводить к увеличению риска падений, которые в пожилом возрасте могут привести к тяжелым последствиям и резкому ухудшению прогноза. При мета-анализе, опубликованном в 2015 году, было показано, что применение оланзапина увеличивает риск падений в 2,16 раза, пароксетина – в 1,8 раза, амитриптилина – в 1,7 раза, а рисперидона – в 1,4 раза [7].

Антихолинергическими свойствами обладают как традиционные антихолинергические средства, так и препараты, которые не считаются антихолинергическими, но проявляют такую активность в экспериментальных или клинических исследованиях. Назначение одного ЛС с антихолинергической активностью может не приводить к клинически значимым последствиям, но при сочетании нескольких таких препаратов они могут оказаться серьезными, так как повышение антихолинергической нагрузки ведет к увеличению риска НПР.

Для оценки антихолинергической нагрузки на пациента пожилого и старческого возраста используют два основных метода: определение антихолинергической активности плазмы и различные шкалы, позволяющие распределить применяемые ЛС по выраженности антихолинергического действия и присвоить им определен-

ТАБЛИЦА 2. Неблагоприятные побочные реакции при лечении антихолинергическими препаратами и ЛС с антихолинергическими эффектами [2]

	Легкие	Умеренно выраженные	Выраженные
Орган зрения	Небольшое расширение зрачка	Паралич аккомодации, нарушение остроты зрения	Увеличение риска падений, ухудшение течения глаукомы
Желудочно-кишечный тракт	-	Эзофагит, уменьшение желудочной секреции, замедление перистальтики, запор	Кишечная непроходимость, влияние на всасывание других ЛС
Мочевыводящая система	Дизурия	-	Задержка мочи, рецидивирующая мочевая инфекция
Сердце	-	Увеличение частоты сердечных сокращений	Наджелудочковая тахикардия, обострение и прогрессирование ИБС, хронической сердечной недостаточности
Полость рта	Сухость	Жажда, нарушение речи, снижение аппетита	Затруднения жевания, глотания, нарушение речи, ослабления восприятия вкуса и текстуры пищи, повреждение слизистой оболочки, ускорение разрушения зубов, заболевания периодонта, проблемы с протезами
Кожа	Повышение потоотделения	-	Нарушение терморегуляции, гипертермия

ное число баллов. Сумма баллов дает представление об антихолинергической нагрузке на пациента. С помощью первого метода можно количественно оценить антихолинергическую активность всех веществ (ЛС и их метаболиты, эндогенные вещества), связывающихся с М-холинорецепторами, однако недостатками метода являются высокая стоимость и недоступность для клинической практики. Кроме того, он не дает возможность оценить антихолинергическое действие на головной мозг и определить, какие ЛС необходимо отменить для снижения антихолинергической нагрузки. Показана связь между антихолинергической активностью плазмы и индексом по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE). У пациентов с высокой антихолинергической активностью сумма баллов по шкале MMSE была менее 24 (признак когнитивных расстройств) в 13 раз чаще, чем у пациентов с низкой антихолинергической активностью [8].

Шкалы антихолинергической нагрузки представляют собой списки ЛС, ранжированных по антихолинергической активности (табл. 3). Чаще всего используется Шкала когнитивной антихолинергической нагрузки (Anticholinergic Cognitive Burden Scale – ACB), обновленная в 2012 году и включающая 500 наиболее часто назначаемых ЛС. При составлении списка учитывали все ЛС с антихолинергической активностью за исключением топических средств, применяемых в офтальмологии, и ингаляционных препаратов. На основании суммы баллов, соответствующих каждому препарату, оценивают антихолинергическую лекарственную нагрузку на конкретного пациента. Шкала валидирована в клинических исследованиях с участием пожилых пациентов (табл. 4).

Оценка в баллах по шкале антихолинергической нагрузки положительно коррелирует с антихолинергической активностью плазмы, однако пока не доказано, что она может быть использована для предотвращения антихолинергических НПР. В одном исследовании значительное увеличение антихолинергической активности плазмы наблюдалось у пациентов, у которых общий балл по шкале составлял 6 и более [11]. В некоторых исследованиях установлено клиническое значение шкалы. В одном из них увеличение индекса по шкале на 1 балл ассоциировалось с уменьшением балла по шкале MMSE на треть за 2 года (что свидетельствует о прогрессировании когнитивных нарушений) и увеличением смертности от всех причин на 26% [11]. В другом исследовании у пациентов со значением индекса 1 балл риск выявления когнитивного дефицита был в 1,45 раза выше, чем у пациентов с индексом, равным 0.

ТАБЛИЦА 3. Шкалы антихолинергической нагрузки, получившие широкое распространение [9]

Авторы	Описание	Число ЛС
Carnahan, USA, 2006	Антихолинергическая лекарственная шкала (ADS - Anticholinergic Drug Scale). Четырехбалльная шкала, ранжирующая антихолинергические лекарства на основании мнений специалистов.	117
Ancelin, France, 2006	Классификация антихолинергической нагрузки (ABC - Anticholinergic Burden Classification). Четырехбалльная шкала, основанная на антихолинергической активности плазмы и мнении специалистов.	27
Han, USA, 2008	Клиническая антихолинергическая оценка (CrAS-Clinician-rated Anticholinergic Score). Четырехбалльная шкала, основанная на уже опубликованных ранее шкалах и мнении специалистов.	60
Rudolph, USA, 2008	Шкала антихолинергических рисков (ARS-Anticholinergic Risk Scale). Четырехбалльная шкала, основанная на обширном обзоре литературы и мнении специалистов.	49
Boustani, USA, 2008	Шкала когнитивной антихолинергической нагрузки (ACB-Anticholinergic Cognitive Burden Scale). Четырехбалльная шкала, основанная на опубликованных данных и мнении специалистов.	88
Ehrt, Norway, 2010	Шкала антихолинергической активности (AAS -Anticholinergic Activity Scale). Пятибалльная шкала, основанная на существующих данных и мнении специалистов.	99
Sittironnarit, Australia, 2011	Шкала антихолинергической нагрузки (ACL - Anticholinergic Loading Scale). Четырехбалльная шкала, основанная на обширном обзоре литературы и мнении специалистов.	49

ТАБЛИЦА 4. Рейтинги ЛС по шкале антихолинергической нагрузки [10]

Уровень 1	Уровень 2	Уровень 3
Алпразолам	Амантадин	Амитриптилин
Арипипразол	Препараты	Атропин
Атенолол	белладонны	Хлорфенирамин
Бупропион	Карбамазепин	Хлорпромазин
Каптоприл	Тримеперидин	Клемастин
Цетиризин		Кломипрамин
Хлорталидон		Клозапин
Циметидин		Дизопирамид
Кодеин		Доксепин*
Колхицин		Доксиламин
Дезлоратадин		Гидроксизин
Диазепам		Гиосциамин*
Дигоксин		Метоклопрамид
Дипиридамол		Нортриптилин*
Фентанил		Оланзапин
Фуросемид		Пароксетин
Флувоксамин		Перфеназин
Галоперидол		Кветиапин
Гидралазин		Скополамин
Гидрокортизон		Тиоридазин
Изосорбид		
Левоцетиризин		
Лоперамид		
Лоратадин		
Метопролол		
Морфин		
Нифедипин		
Преднизон		
Хинидин		
Ранитидин		
Рисперидон		
Теофиллин		
Триамтерен		
Венлафаксин		
Варфарин		

Примечание: *препарат отсутствует в Государственном реестре ЛС. Уровень 1 - имеются потенциальные антихолинергические эффекты, о чем свидетельствует экспериментальные исследования по оценке связывания ЛС с М-холинорецепторами. Уровень 2 - антихолинергические НПР иногда отмечались при применении ЛС, как правило, в высоких дозах (клинические исследования). Уровень 3 - явные антихолинергические НПР (клинические исследования) при назначении препаратов в средних дозах

При увеличении индекса до 3 баллов наблюдали по крайней мере одну антихолинергическую побочную реакцию [12].

Главным недостатком шкалы антихолинергической нагрузки является невозможность учета индивидуальной восприимчивости пациента к антихолинергическим НПР, которая зависит от возраста, массы тела, функции почек, сопутствующих заболеваний.

В клинической практике, например, в гериатрии, неврологии и других областях медицины, шкалу антихолинергической нагрузки используют для оценки ранее назначенных препаратов, в том числе безрецептурных, и подбора ЛС, обладающих наименьшей антихолинергической активностью, если это возможно. Снижать дозы таких ЛС следует постепенно, чтобы избежать развития синдрома отмены.

Таким образом, в клинической практике доступен косвенный метод оценки антихолинергической лекарственной нагрузки, разработанный для пожилых пациентов (старше 65 лет). Применение шкалы способствует оценке риска развития антихолинергических неблагоприятных НПР, ассоциированных с когнитивным дефицитом, падениями и иногда смертью. Использование шкалы антихолинергической лекарственной нагрузки позволяет скорректировать фармакотерапию, снизить риск осложнений и повысить качество жизни пациентов пожилого и старческого возраста.

1. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. Arch Intern Med 2008;168(5):508-513.
2. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Rang and Dale's Pharmacology. Elsevier Churchill Livingstone, 2007.
3. Sperling R, Greve D, Dale A, Killiany R, Holmes J, Rosas HD, et al. Functional MRI detection of pharmacologically induced memory impairment. Proc Natl Acad Sci USA 2002;99: 455–60.
4. Ritchie K, Ledesert B, Touchon J. The Eugeria study of cognitive ageing: who are the 'normal' elderly? Int J Geriatr Psychiatry 1993;8: 969–77.
5. Carriere Iб et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly deneral population. Arch Intern Med 2009;169(14):1317-24.
6. Elliott R, Lee CY. Anticholinergic load and adverse outcomes in older people. Australian Pharmacist 2009; 28(11):970-5.
7. Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol 2015;80(2):209-20
8. Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, Shen C, Dodge H, Ganguli M. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. Arch Gen Psychiatry 2003;60(2):198-203.
9. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. BMC Geriatr 2015;15:31.
10. Anticholinergic cognitive burden scale. Aging Brain Care. 2012 Update Developed by the Aging Brain Program of the Indiana University Center for Aging Research.
11. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. J Clin Pharmacol 2006;46:1481-6.
12. Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. Arch Intern Med 2001;161(8):1099-105.

Anticholinergic cognitive burden scale

D. Sychev, R. Orekhov

The Anticholinergic Cognitive Burden Scale is one of the methods to prevent polypharmacy. An article summarizes data on anticholinergic effects of medications that can lead to central and peripheral adverse reactions. The authors review currently available anticholinergic risk scales and address the scale that includes the most comprehensive list of the drugs with anticholinergic effects. The Anticholinergic Cognitive Burden Scale has established clinical value and can be used in geriatrics, neurology and other fields of medicine to reduce the risk of adverse outcomes during treatment with anticholinergic medications.

Key words. *Polypharmacy, anticholinergic cognitive burden scale, medications with anticholinergic effect, cognitive deficits.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (4), 81-84.

РЕВМАТОЛОГИЯ

Этанерцепт: безопасность при HCV- и HBV-инфекции и латентном туберкулезе, риск бактериальных инфекций и вакцинация (часть 2)

П.И. Новиков, С.В. Моисеев

Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии,
Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней, Университетская клиническая больница №3,
Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Лечение этанерцептом у пациентов с HCV-инфекцией безопасно и не препятствует назначению противовирусной терапии интерфероном-α и рибавирином, хотя при применении ингибитора ФНО-α следует соблюдать осторожность и контролировать активность аминотрансфераз и вирусную нагрузку. Этанерцепт, как и другие генно-инженерные биологические препараты, может вызвать реактивацию HBV-инфекции, для профилактики которой показано применение противовирусных препаратов (энтекавира или тенофовира). Все ингибиторы ФНО-α могут вызвать реактивацию латентного туберкулеза, риск которой самый низкий при лечении этанерцептом. Перед началом лечения препаратами этой группы следует проводить скрининг, включая туберкулиновую пробу и рентгенографию грудной клетки. Среди ингибиторов ФНО-α риск развития серьезных инфекционных осложнений, по-видимому, самый низкий при назначении этанерцепта. В отличие от ритуксимаба, ингибиторы ФНО-α существенно не влияют на эффективность иммунизации гриппозной и пневмококковой вакцинами.

Ключевые слова. *Этанерцепт, HCV, HBV, латентный туберкулез, бактериальные инфекции, вакцинация.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (2), 85-91.

Этанерцепт (Энбрел) – это циркулирующие рецепторы, которые связываются с фактором некроза опухоли (ФНО)-α и блокируют его биологические эффекты [1]. В первой части статьи, опубликованной в предыдущем номере журнала [2], были рассмотрены эффективность монотерапии этанерцептом у больных ревматоидным артритом (РА), иммуногенность и возможность снижения дозы препарата у пациентов с РА, ответивших на лечение. Во второй части обсуждаются безопасность этанерцепта у пациентов с хроническим гепатитом С и В и латентным туберкулезом, риск развития бактериальных инфекций при применении препарата и других ингибиторов ФНО-α, а также рекомендации по вакцинации больных, получающих этанерцепт.

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5. Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева

Хронический гепатит С

Количество HCV-инфицированных в мире достигает 110 млн, а количество пациентов с хронической HCV-инфекцией составляет по крайней мере 80 млн человек [3]. В клинической практике хронический гепатит С нередко сочетается с другими распространенными заболеваниями, в частности РА. Например, в США в общей популяции расчетная распространенность сочетания РА и HCV-инфекции составила 0,02% (около 55 000 американцев) [4]. В исследовании COMORA в 17 странах была проанализирована частота различных сопутствующих заболеваний у 3920 пациентов с РА [5]. Средняя частота HCV-инфекции составила 2%, однако в Италии она достигала 6,6%, Египте – 6,8%, Тайване – 4,8%. В американском исследовании частота HCV-инфекции среди 1706 больных РА была сопоставимой – 5,1% [6]. Более того, в тайваньском исследовании было показано, что хроническая HCV-инфекция, в отличие от HBV-инфекции, ассоциируется с повышенным риском развития РА (отношение шансов 2,03, 95% доверитель-

ный интервал [ДИ] 1,27-3,22) [7].

Сочетание РА и HCV-инфекции создает дополнительные трудности в лечении обоих заболеваний, так как, с одной стороны, противоревматические препараты могут способствовать усилению репликации вируса или прогрессированию болезни печени за счет гепатотоксичности, а, с другой стороны, интерферон-α вызывает обострение аутоиммунных заболеваний. Следует отметить, что в последние годы возможности лечения хронического гепатита С расширились благодаря разработке многочисленных препаратов прямого противовирусного действия, которые не влияют на иммунную функцию и, соответственно, могут быть использованы у пациентов с аутоиммунными нарушениями [8]. Ингибиторы ФНО-α не обладают существенной гепатотоксичностью, хотя в инструкциях по их применению указано на возможность повышения активности аминотрансфераз. Необходимо учитывать, что определить причинно-следственную связь между конкретным препаратом и поражением печени у пациентов с РА часто бывает сложно, так как больные, как правило, получают одновременно другие лекарственные средства, в том числе гепатотоксичные (например, метотрексат). Тем не менее, при лечении ингибиторами ФНО-α описаны редкие случаи лекарственного поражения печени [9]. Например, M. Gabril соавт. при анализе баз данных DILI Network (США, 2003-2011) и PubMed выявили всего 34 таких случая при применении инфликсимаба (n=26), этанерцепта (n=4) и адалимумаба (n=4) [10]. Гепатит в большинстве случаев имел аутоиммунное происхождение, учитывая высокую частоту наличия антинуклеарных антител и/или антител к гладким мышцам, соответствующие гистологические изменения и ответ на лечение глюкокортикостероидами. Среди ингибиторов ФНО-α риск развития лекарственного поражения печени, по-видимому, выше при лечении инфликсимабом [9]. Так, в популяционном исследовании, проводившемся в Исландии, он составил 1:120 при применении инфликсимаба, 1:270 – адалимумаба и 1:430 – этанерцепта [11]. Описаны случаи успешного применения этанерцепта у больных с лекарственным гепатитом, развившимся на фоне приема инфликсимаба [12,13]. С учетом широкого применения ингибиторов ФНО-α приведенные выше данные свидетельствуют о том, что риск развития аутоиммунного гепатита при лечении этими препаратами очень низкий и не является препятствием к их применению у пациентов с заболеванием печени, в том числе вызванным HCV.

ФНО-α может играть роль в регуляции репликации HCV и повреждении гепатоцитов. Сывороточные концентрации медиатора и его растворимых рецепторов у больных с HCV-инфекцией были значительно выше, чем у здоровых людей [14], а содержание ФНО-α коррелировало с сывороточной активностью аминотрансфераз, гистологической активностью и выраженностью фиброза печени, но не с вирусной нагрузкой или генотипом HCV [15,16]. HCV ингибирует опосредованные ФНО-α механизмы апоптоза, что может создавать условия для усиления репликации вируса [17]. Соответственно, дальнейшее подавление активности этого медиатора теоретически может способствовать ухудшению течения хронической HCV-инфекции. Однако другие исследования показали, что гиперэкспрессия ФНО-α ассоциируется со снижением ответной реакции клеток на интерферон и подавлением клиренса вируса [18]. На основании приведенных данных сложно прогнозировать возможное влияние ингибиторов ФНО-α на репликацию HCV, так как роль ФНО-α в ее регуляции мало изучена.

Безопасность этанерцепта у больных с HCV-инфекцией изучалась в двух рандомизированных контролируемых исследованиях. В первое из них были включены 50 пациентов с хронической HCV-инфекцией, не страдавших РА [19]. Все они получали противовирусную терапию интерфероном α-2b и рибавирином в комбинации с этанерцептом или плацебо в течение 24 недель. К концу исследования частота клиренса HCV RNA у больных группы этанерцепта была в 2 раза выше, чем в группе плацебо (63% и 32%; p=0,04). Выявленная разница сохранялась через 48 недель (53% и 28%) и 79 недель (42% и 32%), хотя статистическая значимость ее была утрачена. Таким образом, в этом исследовании этанерцепт улучшал ответ на противовирусную терапию у пациентов с хроническим гепатитом С. Сегодня возможность адъювантной терапии этанерцептом при HCV-инфекции не рассматривается, однако важным результатом исследования стала безопасность применения ингибитора ФНО-α у пациентов с хроническим гепатитом С. В другом небольшом многоцентровом рандомизированном исследовании сравнивали безопасность монотерапии этанерцептом или метотрексатом и комбинированной терапии двумя препаратами у 29 больных РА и HCV-инфекцией [20]. Во всех трех группах в течение 54 недель активность аминотрансфераз и вирусная нагрузка не изменились, а случаев прекращения лечения из-за ухудшения течения болезни печени не было. Таким образом, лечение этанерцептом, в том числе в сочетании с метотрексатом, в течение более 1 года было безопасным у пациентов с хроническим гепатитом С.

M. Pompili и соавт. на основании данных литературы проанализировали 216 случаев применения ингибиторов ФНО-α у больных с РА и другими заболеваниями (псориазом, воспалительными заболеваниями кишечника), сочетавшимися с HCV-инфекцией (медиана наблюдения 1,2 года, 260 пациенто-лет) [21]. Схемы лечения этих пациентов были неоднородными, так как дерматологи в большинстве случае проводили монотерапию ингибиторами ФНО-α, в то время как ревматологи и гастроэнтерологи обычно назначали их в комбинации с иммуносупрессивными средствами. У 70% больных применяли этанерцепт (табл. 1). Полученные данные подтвердили безопасность ингибиторов ФНО-α у больных хроническим гепатитом С. Так, при применении этанерцепта были зарегистрированы только 2 случая прекращения терапии из-за пред-

ТАБЛИЦА 1. Безопасность ингибиторов ФНО-α у больных хроническим гепатитом С

Препарат	n	Средняя длительность наблюдения, лет	Длительность наблюдения, пациенто-лет	Повышение АСТ/АЛТ>3 норм	Повышение HCV RNA >1 log	Отмена из гепатотоксичности
Этанерцепт	153	1,14	179,49	3*	5	2
Инфликсимаб	40	1,59	63,64	2	4	1
Адалимумаб	23	0,97	22,43	0	0	0

Примечание: *в 2 случаях без сопутствующего увеличения виремии

полагаемого ухудшения заболевания печени. Вирусная нагрузка в большинстве случаев оставалась стабильной или снижалась, а отдельные случаи ее повышения могли отражать естественные колебания концентрации HCV RNA. Существенного увеличения активности аминотрансфераз у подавляющего большинства пациентов также отмечено не было.

Возможность применения этанерцепта на фоне HCV-инфекции демонстрирует следующее наблюдение.

Больная С., 42 лет, менеджер. Более 20 лет назад проводились трансфузии компонентов крови. Три года назад развился серопозитивный РА с множественным поражением суставов. При обследовании констатирована высокая воспалительная активность, обнаружены ревматоидный фактор (РФ) и антитела к цитруллинированному пептиду (АЦЦП), а также антитела к HCV при нормальной активности печеночных ферментов. При обследовании подтверждено наличие HCV-инфекции (генотип 1b) с высокой вирусной нагрузкой. При фиброэластометрии степень фиброза печени соответствовала F0-1. Интерферонотерапия не проводилась из-за наличия активного аутоиммунного заболевания. Начато лечение метотрексатом (до 20 мг/нед парентерально) в комбинации с низкими дозами метилпреднизолона (до 12 мг/сут). Переносимость лечения была удовлетворительной, активность печеночных ферментов оставалась нормальной. Однако несмотря на непрерывный прием метотрексата сохранялась умеренная активность артрита. Попытки назначения лефлуномида, сульфасалазина, гидроксихлорохина, в том числе в составе комбинированного лечения, не позволяли контролировать активность болезни. 1,5 года назад в связи с неэффективности традиционной терапии принято решение о назначении генно-инженерного биологического препарата (ГИБП). По согласованию с гепатологом к лечению добавлен этанерцепт в дозе 50 мг/нед, учитывая наибольший опыт его применения у пациентов с HCV-инфекцией и международные клинические рекомендации. В течение 3-4 месяцев достигнуто снижение активности болезни, постепенно отменены пероральные глюкокортикоиды, продолжена комбинированная терапия этанерцептом и метотрексатом (доза снижена до 10 мг/нед). Активность печеночных ферментов была нормальной, вирусная нагрузка не увеличилась. Шесть месяцев назад проведен курс противовирусной терапии софосбувиром и даклатасвиром, которая позволила достичь стойкого вирусологического ответа. На фоне противовирусного лечения сохранялась низкая активность/ремиссия артрита, переносимость лечения удовлетворительная. К настоящему времени продолжает терапию этанерцептом и метотрексатом в течение более 1,5 лет без нежелательных эффектов и с хорошим клиническим результатом.

Таким образом, наличие хронического гепатита С не является противопоказанием к назначению этанерцепта, хотя в таких случаях следует соблюдать осторожность и регулярно контролировать активность аминотрансфераз и вирусную нагрузку. Более того, лечение этанерцептом не препятствует назначению противовирусной терапии интерфероном-α и рибавирином и может даже улучшить ее эффективность. Судить о безопасности ингибиторов ФНО-α у больных циррозом печени сложно, хотя в литературе описаны отдельные случаи безопасного применения этанерцепта и инфликсимаба у пациентов с компенсированным циррозом печени [21].

Хронический гепатит В

В международном исследовании COMORA частота HBV-инфекции у больных ревматоидным артритом составила в среднем 2,8%, хотя она была значительно выше в некоторых странах, например, Италии (9%) и Тайване (7%) [5]. Лечение ГИБП, включая ингибиторы ФНО-α, может осложниться реактивацией HBV-инфекции [22]. Y. Lee и соавт. на основании опубликованных исследований проанализировали результаты лечения ингибиторами ФНО-α или базисными противовоспалительными препаратами у 122 пациентов с ревматическими заболеваниями, у которых определялся HBsAg [23]. Среди ингибиторов ФНО-α чаще всего применяли этанерцепт (n=56), реже – адалимумаб (n=25) и инфликсимаб (n=14). Примерно 40% больных одновременно получали противовирусные препараты. Длительность наблюдения варьировалась от 6 до 52 мес. Частота реактивации HBV-инфекции составила 12,3%. Те же авторы провели мета-анализ исследований, в которых ингибиторы ФНО-α использовали для лечения ревматических болезней у 468 пациентов с латентной (оккультной) HBV-инфекцией, у которых не определялся HBsAg, но были выявлены антитела к HBcAg [24]. Как и в предыдущем мета-анализе, большинстве пациентов получали этанерцепт (n=269), который чаще всего назначали по поводу РА. Длительность наблюдения варьировалась от 6 до 60 мес. Реактивацию HBV-инфекции наблюдали у 8 (1,7%) больных; 7 из них получали этанерцепт и 1 – адалимумаб. В 6 случаях были назначены противовирусные средства, а клинические исходы у всех 8 больных были удовлетворительными. В то же время M. Barone и соавт. у 179 больных с ревматическими заболеваниями, перенесших HBV-инфекцию, не выявили ни одного случая реактивации гепатита В при лечении ингибиторами ФНО-α (n=146) и другими ГИБП [25].

В последних рекомендациях Американской коллегии ревматологов (ACR, 2015) указано, что лечение ГИБП у больных с HBV-инфекцией возможно, если одновре-

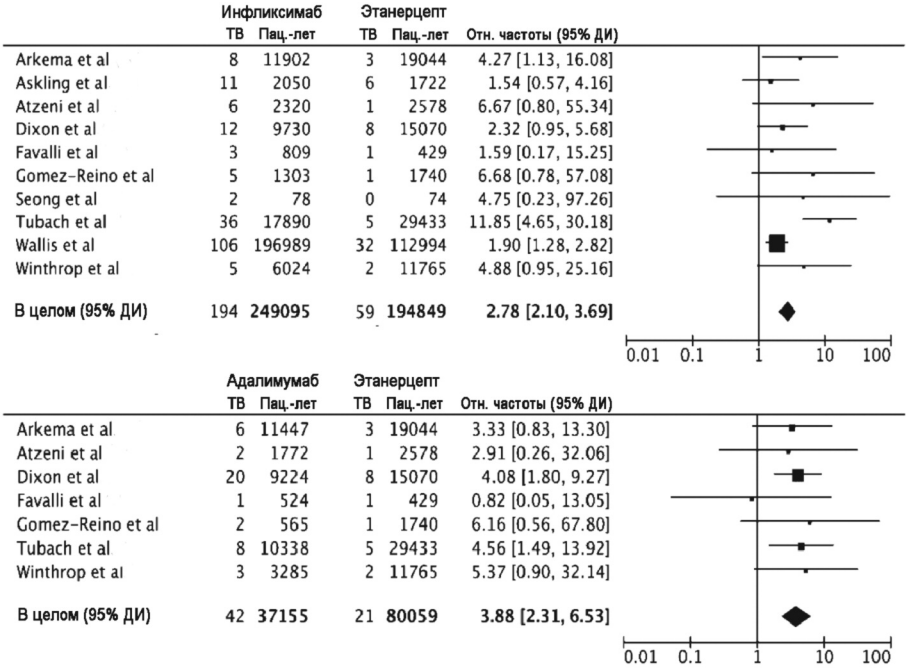


Рис. 1. Риск развития туберкулеза при лечении инфликсимабом и адалимумабом по сравнению с этанерцептом

менно проводится терапия противовирусными препаратами. По мнению экспертов, у пациентов перенесших HBV-инфекцию [HBcAb (+), нормальная активность аминотрансфераз, HBsAb (+) и HBsAg (-)] лечение РА можно проводить без каких-либо ограничений при условии регулярного мониторирования вирусной нагрузки (каждые 6-12 мес) [26]. Достаточно подробно вопрос о профилактике реактивации HBV-инфекции при лечении иммуносупрессивными средствами обсуждается в недавно опубликованных рекомендациях Американской ассоциации гастроэнтерологов [27]. В этом руководстве риск реактивации HBV при лечении этанерцептом и другими ингибиторами ФНО-α у пациентов, у которых определяются HBsAg и антитела к HBcAg или только антитела к HBcAg, расценивается как средний (1-10%). В таких случаях предложено проводить профилактику противовирусными средствами во время иммуносупрессивной терапии и в течение 6 месяцев после ее прекращения, хотя одновременно отмечено, что рекомендация является “слабой”, а пациенты могут отказаться от противовирусной профилактики, особенно при отсутствии HBsAg. Наличие или отсутствие антител к HBsAg не следует учитывать при оценке целесообразности профилактики реактивации HBV-инфекции. Если принято решение назначить противовирусные препараты, то лучше использовать энтекавир или тенофовир, учитывая их более высокую эффективность по сравнению с ламивудином и низкий риск развития резистентности. Необходимо отметить, что при лечении метотрексатом отмечается низкий риск (<1%) реактивации HBV-инфекции, поэтому назначать ингибиторы ФНО-α следует только при явной неэффективности этого препарата и высокой активности РА. В то же время при применении преднизолона в низкой дозе (<10 мг/сут) в течение ⩾4 недель у HBsAg-позитивных пациентов или в средней/высокой дозе (>10 мг/сут) в течение ⩾4 недель у HBsAg-негативных, но anti-HBc-позитивных пациентов риск реактивации HBV соответствует таковому при лечении ингибиторами ФНО-α. Соответственно, назначение глюкокортикостероидов на длительный срок не может рассматриваться как безопасная альтернатива лечению этанерцептом и другими ингибиторами ФНО-α.

Латентный туберкулез

Лечение любыми ингибиторами ФНО-α ассоциируется с увеличением риска развития туберкулеза, поэтому перед началом терапии необходимо проводить скрининг для исключения латентного туберкулеза (туберкулиновые пробы, рентгенография грудной клетки). Результаты ряда исследований и мета-анализов свидетельствуют о том, что риск реактивации латентного туберкулеза при лечении этанерцептом значительно ниже, чем при применении других ингибиторов ФНО-α. F. Cantini и соавт. провели мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований III фазы, постмаркетинговых исследований и национальных регистров, в которых изучались инфликсимаб, адалимумаб и этанерцепт у больных РА, псориатическим артритом и анкилозирующим спондилитом. В целом у 19340 больных, получавших ингибиторы ФНО-α, были зарегистрированы всего 23 случая туберкулеза. Частота его составила 0,21% при лечении инфликсимабом, 0,12% – адалимумабом и 0,05% – этанерцептом [28]. Таким образом, риск развития туберкулеза при назначении этанерцепта был в 3-4 раза ниже, чем при лечении дру-

ТАБЛИЦА 2. Частота серьезных инъекций (на 100 пациенто-лет) при лечении различными генно-инженерными биологическими препаратами

Препарат	Число исследований	Число пациентов	Длит. лечения (пациенто-лет)	Частота инфекций
Абатацепт	11	5952	6070	3,04
Ритуксимаб	8	2926	2687	3,72
Тоцилизумаб	13	5547	4522	5,45
Инфликсимаб	11	4592	3555	6,11
Этанерцепт	17	7141	13037	4,06
Цертолизумаб пегол	5	3212	1339	7,59
Голимумаб	6	2820	1648	5,31
Адалимумаб	18	6570	7095	4,90

гими ингибиторами ФНО-α.

Сходные данные были получены и в других исследованиях. J. Ai и соавт. проанализировали частоту туберкулеза при лечении ингибиторами ФНО-α на основании 50 рандомизированных контролируемых исследований и 13 нерандомизированных клинических исследований [29]. Достоверной разницы риска развития туберкулеза в рандомизированных контролируемых исследованиях не выявили из-за короткой длительности наблюдения. В то же время в неконтролируемых исследованиях относительный риск его развития при лечении инфликсимабом и адалимумабом был, соответственно, в 2,78 и 3,88 раза выше, чем при применении этанерцепта (рис. 1). Исследование также показало, что лечение латентной туберкулезной инфекции снижало риск развития туберкулеза на 65%.

Примером безопасного применения этанерцепта на фоне профилактической противотуберкулезной терапии у пациента с латентным туберкулезом служит следующее наблюдение.

Больной В., 56 лет, слесарь. Четыре года назад развился распространенный полиартрит с поражением суставов кистей, плечевых, коленных и голеностопных суставов. Принимал нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) с кратковременным эффектом. При обследовании выявлены повышение СОЭ до 55 мм/ч и содержания С-реактивного белка до 24 мг/л, высокие титры РФ и АЦЦП, рентгенологически – эрозивный артрит. Установлен диагноз РА, начата терапия метотрексатом внутрь с постепенным повышением дозы от 5 до 20 мг/нед. В течение нескольких месяцев отмечено уменьшение выраженности артрита и лабораторных показателей воспаления. Однако достичь ремиссии не удалось, периодически отмечалось ухудшение суставного синдрома и лабораторных показателей, практически не было перерывов в приеме НПВП. Предпринимались попытки присоединения сульфасалазина и гидроксихлорохина в стандартных дозах без достаточного эффекта. Сохранение активности артрита, несмотря на постоянный прием метотрексата (спустя год доза повышена до 25 мг/нед), потребовало присоединения низких доз глюкокортикоидов (преднизолон 10 мг/сут). При рентгенографии в динамике наблюдалось прогрессирование поражения суставов кистей. Учитывая недостаточную эффективность традиционной терапии (DAS28 – 5,4) и прогрессирующее течение болезни, принято решение о назначении ГИБП. При стандартном обследовании выявлены положительные реакция Манту и квантифероновый тест при отсутствии рентгенологических изменений в легких и признаков внелегочного туберкулеза. Фтизиатром констатировано наличие латентной туберкулезной инфекции, назначен курс профилактического лечения изониазидом, на фоне которого к терапии 2 года назад добавлен этанерцепт в дозе 50 мг/нед в сочетании с метотрексатом 20 мг/нед. В результате комбинированной терапии отмечено быстрое улучшение состояния: через 3 месяца DAS28 снизился до 3,0, через 6 месяцев – до 2,3. Спустя 9 месяцев доза метотрексата была снижена до 10 мг/нед. Пациент регулярно наблюдается совместно с фтизиатрами – признаков реактивации туберкулезной инфекции не выявлено. В течение последнего года сохраняется стойкая ремиссия РА. Переносимость терапии хорошая.

Бактериальные инфекции

Все ингибиторы ФНО-α, как и другие ГИБП в стандартных и высоких дозах, увеличивают риск инфекционных осложнений, в том числе серьезных (т.е. требующих госпитализации и/или лечения парентеральными антибиотиками) [30]. Сопоставить риск инфекций при применении разных ГИБП сложно, так как крупные прямые сравнительные исследования их не проводились. Тем не менее, оценить его позволяют данные мета-анализов рандомизированных и нерандомизированных исследований, а также результаты длительных регистров. V. Strand и соавт. провели мета-анализ 66 рандомизированных контролируемых исследований и 22 длительных исследований у 40512 больных РА, получавших этанерцепт и другие ингибиторы ФНО-α, абатацепт, ритуксимаб, тоцилизумаб и тофацитиниб [31]. Во все исследования включали пациентов со средне-тяжелым и тяжелым РА, у которых лечение базисными противовоспалительными препаратами оказалось недостаточно эффективным или не проводилось. Хотя интерпретировать полученные данные следует осторожно, тем не менее, среди ингибиторов ФНО-α частота серьезных инфекций была самой низкой при лечении этанерцептом (табл. 2). При этом он по безопасности не уступал препаратам других классов.

Сходные данные были получены и в регистрах. Например, в регистре Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) риск развития серьезных инфекций, рассчитанный с поправкой на различные кофакторы, у больных РА существенно не отличался при лечении адалимумабом и инфликсимабом, в то время как при применении этанерцепта он был примерно в два раза ниже по сравнению как с инфликсимабом (отношение шансов 0,49; 95% ДИ 0,29-0,83), так и адалимумабом (отношение шансов 0,55; 95% ДИ 0,44-0,67) [32]. В регистре GISEA у 2769 больных РА на фоне 9-летней терапии ингибиторами ФНО-α было зарегистрировано 226 серьезных инфекций у 176 больных [33]. Их частота составила 65,1 на 1000 пациенто-лет при лечении инфликсимабом, 23,7 на 1000 пациенто-лет – адалимумабом и 12,8 на 1000-пациенто-лет – этанерцептом (различия между группами были статистически значимыми; $p<0,0001$). С помощью многофакторного анализа было показано, что применение глюкокортико-

стероидов (p<0,046), сопутствующая терапия базисными противовоспалительными препаратами (p=0,004), пожилой возраст (p<0,0001), а также назначение инфликсимаба или адалимумаба, а не этанерцепта (p<0,0001 и p=0,023, соответственно) были предикторами развития инфекционных осложнений. В некоторых исследованиях риск серьезных инфекций был сопоставимым при лечении этанерцептом и адалимумабом, но выше при применении инфликсимаба [34].

Вакцинация

В руководстве Американской коллегии ревматологов пациентам, получающим ГИБП, в том числе ингибиторы ФНО-α, рекомендуется вакцинация против пневмококковой инфекции, гриппа и гепатита В, показания к которой определяют с учетом возраста и риска развития соответствующих инфекций. Применение инактивированных вакцин на фоне лечения ингибиторами ФНО-α безопасно и не сопровождается снижением защитного эффекта иммунизации. E. Rakoczi и соавт. изучали иммуногенность 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины у 22 больных РА, получавших этанерцепт в виде монотерапии или в комбинации с метотрексатом [35]. Контрольную группу составили 24 больных остеоартритом, которым не проводилась терапия ГИБП или метотрексатом. Через 4 недели после однократного введения вакцины было выявлено формирование защитных титров антител, которые сохранялись через 8 недель. Средние титры антител в контрольной группе были выше, чем в основной. Каких-либо побочных эффектов вакцинации не зарегистрировали.

В крупном исследовании изучались результаты иммунизации 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной у 505 больных РА или спондилоартритом, которых распределили на группы в зависимости от проводимой терапии (монотерапия метотрексатом или ингибиторами ФНО-α, комбинированная терапия метотрексатом и ингибиторами ФНО-α, только НПВП и/или анальгетики) [36]. Защитный антительный ответ у пациентов, получавших метотрексат в виде монотерапии или в комбинации с ингибиторами ФНО-α, был ниже, чем в контрольной группе больных спондилоартритом, которые не получали базисные противовоспалительные препараты, в то время как при лечении ингибиторами ФНО-α он достоверно не отличался от контроля. Лечение метотрексатом и старший возраст были предикторами снижения ответа на вакцинацию, в то время как ингибиторы ФНО-α существенно не влияли на формирование защитных антител.

C. Hua и соавт. провели мета-анализ 12 исследований, в которых у больных РА, получавших метотрексат, ингибиторы ФНО-α или ритуксимаб, оценивали эффективность иммунизации вакцинами от гриппа и пневмококковой инфекции [37]. Лечение ритуксимабом сопровождалось снижением гуморального ответа на вакцинацию против гриппа, в то время как он не изменился при лечении ингибиторами ФНО-α. При иммунизации пневмококковой вакциной снижение гуморального ответа было выявлено при лечении ритуксимабом и метотрексатом, однако ингибиторы ФНО-α не влияли на выраженность антительного ответа.

Заключение

Лечение этанерцептом у пациентов с HCV-инфекцией безопасно и не препятствует назначению противовирусной терапии интерфероном-α и рибавирином, хотя при применении ингибитора ФНО-α следует соблюдать осторожность и контролировать активность аминотрансфераз и вирусную нагрузку. Опыт применения любых ингибиторов ФНО-α у пациентов с компенсированным циррозом печени ограниченный, что не позволяет судить об их безопасности. Этанерцепт, как и другие ГИБП, может вызвать реактивацию HBV-инфекции, для профилактики которой показано применение противовирусных препаратов (энтекавира или тенофовира). Все ингибиторы ФНО-α могут вызвать реактивацию латентного туберкулеза, риск которой самый низкий при лечении этанерцептом. Перед началом лечения препаратами этой группы следует проводить скрининг, включая туберкулиновую пробу и рентгенографию грудной клетки. Лечение любыми иммуносупрессивными препаратами, включая ингибиторы ФНО-α, может осложниться серьезными инфекциями. Среди ингибиторов ФНО-α риск развития серьезных инфекционных осложнений, по-видимому, самый низкий при назначении этанерцепта. В отличие от ритуксимаба, ингибиторы ФНО-α существенно не влияют на эффективность иммунизации противогриппозной и пневмококковой вакцинами.

1. Насонов Е.Л. Этанерцепт. В кн. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под ред. Е.Л.Насонова. М., ИМА-Пресс, 2013:168-82.
2. Новиков П.И., Моисеев С.В. Этанерцепт: монотерапия, иммуногенность и модификация терапии (часть 1). Клин фармакол тер 2016;25(2):59-64.
3. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. J Hepatol 2014;61(1Suppl):S45–57.
4. Lawrence RC, Hochberg MC, Kelsey JL et al. Estimates of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States. J Rheumatol 1989;16:427-41.
5. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). Ann Rheum Dis 2014;73(1):62-8.
6. Patel R, Mikuls TR, Richards JS, Kerr G, Cannon GW, Baker JF. Disease characteristics and treatment patterns in veterans with rheumatoid arthritis and concomitant hepatitis C infection. Arthritis Care Res (Hoboken) 2015;67(4):467-74.
7. Su FH, Wu CS, Sung FC, Chang SN, Su CT, Shieh YH, Yeh CC. Chronic hepatitis C virus infection is associated with the development of rheumatoid arthritis: a nationwide population-based study in Taiwan. PLoS One 2014; 9(11):e113579.
8. Моисеев С.В. Внепеченочная заболеваемость и смертность у больных хроническим гепатитом С. Клин фармакол тер 2016;25(2):4-12.
9. French JB, Bonacini M, Ghabril M, Foureau D, Bonkovsky HL. Hepatotoxicity associated with the use of anti-TNF-α agents. Drug Saf 2016;39(3):199-208.
10. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C, Davern T, Hayashi PH, Kleiner DE, et al. Liver injury from tumor necrosis factor-alpha antagonists: analysis of thirty-four cases. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11(5):558–64.
11. Bjornsson ES, Gunnarsson BI, Grondal G, Jonasson JG, Einarsdottir R, Ludviksson BR, et al. Risk of drug-induced liver injury from tumor necrosis factor antagonists. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13(3):602–8.
12. Garcia Aparicio AM, Rey JR, Sanz AH, Alvarez JS. Successful treatment with etanercept in a patient with hepatotoxicity closely related to infliximab. Clin Rheumatol 2007;26(5):811–3.
13. Thiefin G, Morelet A, Heurgue A, Diebold MD, Eschard JP. Infliximab-induced hepatitis: absence of cross-toxicity with etanercept. Joint Bone Spine 2008;75(6):737–9.
14. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nölchen B, Judmaier G, Huber C. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. Gastroenterology 1992;103:264-74.

15. Nelson DR, Lim HL, Marousis CG, Fang JW, Davis GL, Shen L, et al. Activation of tumor necrosis factor-alpha system in chronic hepatitis C virus infection. Dig Dis Sci 1997;42:2487-94.
16. Zylberberg H, Rimaniol AC, Pol S, Masson A, De Groote D, Berthelot P, et al. Soluble tumor necrosis factor receptors in chronic hepatitis C: a correlation with histological fibrosis and activity. J Hepatol 1999;30:185-91.
17. Ray RB, Meyer K, Steele R, Shrivastava A, Aggarwal BB, Ray R. Inhibition of tumor necrosis factor (TNF-alpha)-mediated apoptosis by hepatitis C virus core protein. J Biol Chem 1998;273:2256-9.
18. Larrea E, Garcia N, Qian C, Civeira MP, Prieto J. Tumor necrosis factor alpha gene expression and the response to interferon in chronic hepatitis C. Hepatology 1996;23:210-7.
19. Zein N for the Etanercept Study Group. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Hepatol 2005; 42:315–22.
20. Iannone F, La Montagna G, Bagnato G, Gremese E, Giardina A, Lapadula G. Safety of etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection: a multicenter randomized clinical trial. J Rheumatol 2014;41(2):286-92.
21. Pompili M, Biolato M, Miele L, Grieco A. Tumor necrosis factor-α inhibitors and chronic hepatitis C: A comprehensive literature review. World J Gastroenterol 2013;19(44):7867-73.
22. Lunel-Fabiani F, Masson C, Ducancelle A. Systemic diseases and biotherapies: understanding, evaluating, and preventing the risk of hepatitis B reactivation. Joint Bone Spine 2014;81(6):478-84.
23. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. Int J Rheum Dis 2013;16(5):527-31.
24. Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. Clin Exp Rheumatol 2013;31(1):118-21.
25. Barone M, Notarnicola A, Lopalco G, Viggiani MT, Sebastiani F, Covelli M, et al. Safety of long-term biologic therapy in rheumatologic patients with a previously resolved hepatitis B viral infection. Hepatology 2015;62(1):40-6.
26. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol 2016;68(1):1-26.
27. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. Gastroenterology 2015;148: 215-9.
28. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, national registries, and postmarketing surveillance. J Rheumatol Suppl 2014;91:47-55.
29. Ai JW, Zhang S, Ruan QL, Yu YQ, Zhang BY, Liu QH, Zhang WH. The risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor-α antagonist: A metaanalysis of both randomized controlled trials and registry/cohort studies. J Rheumatol 2015;42(12):2229-37.
30. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2015;386(9990):258-65.
31. Strand V, Ahadieh S, French J, Geier J, Krishnaswami S, Menon S, et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. Arthritis Res Ther 2015;17:362.
32. van Dartel SA, Fransen J, Kievit W, Flendrie M, den Broeder AA, Visser H, et al. Difference in the risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, infliximab and etanercept: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. Ann Rheum Dis 2013; 72(6):895-900.
33. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Botsios C, Carletto A, Cipriani P, Favalli EG, et al. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. Autoimmun Rev 2012;12(2):225-9.
34. Grijalva CG, Chen L, Delzell E, Baddley JW, Beukelman T, Winthrop KL, et al. Initiation of tumor necrosis factor-a antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. JAMA 2011;306:2331–9.
35. Rákóczi É, Perge B, Végh E, Csomor P, Pusztai A, Szamosi S, et al. Evaluation of the immunogenicity of the 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients treated with etanercept. Joint Bone Spine 2016 Mar 16. pii: S1297-319X(16)00043-9.
36. Kapetanovic MC, Roseman C, Jönsson G, Truedsson L, Saxne T, Geborek P. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. Arthritis Rheum 2011;63(12):3723-32
37. Hua C, Barnetche T, Combe B, et al. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor alpha, and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014;66:1016-26.

Etanercept: safety in patients with HCV- and HBV-infection and latent tuberculosis, risk of bacterial infections and vaccinations (part 2)

P.I. Novikov, S.V. Moiseev

Etanercept is safe in patients with HCV-infection and may be used in combination with interferon and ribavirin. However, strict monitoring of liver enzymes is recommended during treatment with tumour necrosis factor (TNF) inhibitor. Like all biologic agents, etanercept can induce reactivation of HBV-infection. Antiviral agents, e.g. entecavir and tenofovir, should be used to prevent progression of hepatitis B. All TNF inhibitors can cause reactivation of latent tuberculosis. This risk is lower during treatment with etanercept. Screening for latent tuberculosis should include tuberculin test and chest X-ray and is recommended prior to treatment with any TNF inhibitor. A risk of serious bacterial infections during etanercept treatment is probably lower than during treatment with other TNF inhibitors. Unlike rituximab, TNF inhibitor do not impair efficacy of vaccination agaings influenza and pneumococcal infections.

Key words. *Etanercept, HCV, HBV, latent tuberculosis, bacterial infections, vaccination.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (2), 85-91.

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Фармакоэкономическая эффективность сочетанного применения инсулина и вилдаглиптина при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа

С.К. Зырянов[1], И.Н. Дьяков[2]

[1]ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов"
[2]ФГБНУ "Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова"

Цель. Оценка фармакоэкономической эффективности сахароснижающей терапии с использованием только инсулина или инсулина в комбинации с ингибитором дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) вилдаглиптином у больных сахарным диабетом 2 типа.

Материал и методы. Ранее было показано, что сочетанное применение ингибиторов ДПП-4 и инсулина позволяет снизить дозу инсулина на 18%. Сравнение двух вариантов терапии проводили по показателю затраты-эффективность (CER — Cost Effectiveness Ratio). Рассчитывали затраты, необходимые для снижения уровня HbA_{1c} на 1%. При оценке затрат на купирование тяжелой гипогликемии учитывали затраты на вызов общепрофильной бригады скорой медицинской помощи и необходимые манипуляции.

Результаты. Добавление вилдаглиптина к терапии инсулином позволяло снизить затраты на лекарственную терапию у пациентов с избыточной массой тела, получавших высокие дозы инсулина. Снижение затрат на лекарственную терапию при добавлении вилдаглиптина достигало 10,3%. Показатель затраты-эффективность комбинированной терапии инсулином и вилдаглиптином был в 1,5—2,8 раза ниже такового при терапии только инсулином. При достижении одинаковой эффективности терапии добавление вилдаглиптина к инсулину позволяет снизить необходимые затраты на 34,1—64,3%.

Заключение. Добавление вилдаглиптина к терапии инсулином является фармакоэкономически более эффективной медицинской технологией по сравнению с монотерапией инсулином.

Ключевые слова. *Сахарный диабет 2 типа, ингибиторы дипептилдипептидазы-4, вилдаглиптин, инсулин, фармакоэкономический анализ.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (4), 92-96.

Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Механизм развития и прогрессирования сахарного диабета (СД) 2 типа сложен и многогранен [1]. Данные крупного исследования UKPDS четко продемонстрировали неуклонно прогрессирующий характер этого заболевания [2,3]. Функция β-клеток постепенно снижается до критического уровня, и, рано или поздно, перед большинством пациентов встает вопрос о назначении инсулина. Именно поэтому успешное управление гликемией у больных с длительным стажем заболевания, получающих инсулин, является важным направлением в терапии СД 2 типа. Гипогликемические состояния, прибавка массы тела, сложность инсулинотерапии являются основными факторами, ограничивающими своевременную интенсификацию противодиабетической терапии и достижение адекватного контроля гликемии [4]. Кроме того, титрование дозы инсулина, даже до высоких значений, не всегда обеспечивает удовлетворительные показатели гликемии, а прогрессирование заболевания продолжается. В связи с этим решение проблемы эффективной и

безопасной интенсификации инсулинотерапии до недавнего времени представлялось весьма затруднительным.

Зарегистрированные несколько лет назад ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) значительно расширили возможности лечения СД 2 типа и открыли новые перспективы контроля заболевания на всех этапах его развития [5,6]. За эти годы не только в клинических исследованиях, но и в реальной врачебной практике были убедительно доказаны эффективность и безопасность одного из наиболее широко применяемых препаратов данной группы – вилдаглиптина у разных групп пациентов [7-9]. В исследованиях установлен положительный эффект терапии вилдаглиптином у пациентов с поздними стадиями СД 2 типа [10-12]. Вероятно, это обусловлено уникальным механизмом действия ингибиторов ДПП-4, так как вилдаглиптин оказывает действие не только на β-клетки, но и α-клетки поджелудочной железы, регулируя базальную и постпрандиальную секрецию глюкагона, что позволяет значительно улучшить управление гликемией даже у пациентов с относительно низкой секрецией инсулина [10,13]. Риск развития гипогликемии при этом минимален благодаря глюкозозависимой регуляции функции островковых клеток [14]. В связи с этим интерес к изучению дополнительных преимуществ, которые может обеспечить применение вилдаглиптина у пациентов с длительным стажем СД 2 типа, не достигших адекватного гликемического контроля на инсулинотерапии, очень высок, особенно в свете опубликованных недавно данных иностранных и российских исследователей, свидетельствующих о том, что добавление к схеме лечения вилдаглиптина (Галвус) или фиксированной комбинации вилдаглиптина и метформина (Галвус Мет) может обеспечить не только значимое улучшение гликемического контроля, но и снижение потребности в инсулине [4,15]. По данным Г.Р.Галстяна и соавт. [4], сочетанное применение ингибиторов ДПП-4 и инсулина позволяет снизить дозу инсулина на 18%. В современных экономических условиях одним из основных критериев, определяющих выбор режима терапии, является соотношение затрат на терапию и ее эффективности. Целью исследования была фармакоэкономическая оценка лечения больных сахарным диабетом 2 типа только инсулином или инсулином в комбинации с вилдаглиптином.

Материал и методы

Для проведения расчетов использовали данные об объемах продаж ингибиторов ДПП-4 и инсулина в Российской Федерации, взятые из базы данных IMS Health с января 2014 г. по сентябрь 2015 г. включительно (табл. 1 и 2). В настоящее время в РФ коммерчески доступны несколько ингибиторов ДПП-4. В табл. 1 приведены данные о количестве проданных упаковок препаратов за указанный выше период. Количество препаратов инсулина, представленных на рынке, весьма велико, поэтому в табл. 2 приведены данные о 5 наиболее продаваемых препаратах. Затраты на вызов бригады скорой помощи и оказание медицинских услуг определяли по тарифному соглашению на оказание услуг ОМС по Москве и Московской области на 2016 г. Стоимость препаратов определяли по данным ресурса pharmindex.ru (дата обращения 27.04.2016).

Для фармакоэкономического сравнения медицинских технологий, обладающих разной эффективностью, применяли показатель затраты-эффективность (CER – Cost Effectiveness Ratio), позволяющий оценить затраты, необходимые для достижения единицы эффективности. CER рассчитывают по формуле: CER=Cd/Ef, где Cd – прямые затраты и Ef – показатель эффективности. В качестве единицы эффективности при расчетах использовали снижение содержания HbA_{1c} на 1%. Представлены затраты, необходимых для снижения уровня HbA_{1c} на 1%.

Результаты

Как видно из табл. 1, с января 2014 г. по сентябрь 2015 г. включительно безусловным лидером продаж среди ингибиторов ДПП-4 был вилдаглиптин. В связи с этим для фармакоэкономического анализа из группы ингибиторов ДПП-4 был выбран вилдаглиптин (Галвус), выпускаемый фармацевтической компанией “Novartis”. Галвус представлен на рынке в виде таблеток, покрытых оболочкой, в упаковках по 28 шт. Из препаратов инсулина для проведения расчетов был выбран лидер продаж – инсулин гларгин (Лантус солостар), выпускаемый в виде картриджа 100 ЕД/мл 3 мл со шприц-ручкой “СолоСтар” по 5 шт. в упаковке (табл. 2).

ТАБЛИЦА 1. Объем продаж ингибиторов ДПП-4 в Российской Федерации с января 2014 г. по сентябрь 2015 г. (по данным IMS Health)

Препараты	Лекарственная форма	Количество проданных упаковок	% от общего количества
Галвус (вилдаглиптин)	таб. 50 мг №28	1 187 262	71,40
Онглиза (саксаглиптин)	таб. 5 мг №30	157 754	9,49
Янувия (ситаглиптин)	таб. 100 мг №28	171 289	10,30
Тражента (линаглиптин)	таб. 5 мг №30	136 750	8,22
Випидия (алоглиптин)	таб. 25 мг №28	7 476	0,45
	таб. 12,5 мг №28	2 254	0,14
Итого:		1 662 785	100

ТАБЛИЦА 2. Наиболее продаваемые препараты инсулина в 2014–2015 гг. (по данным IMS Health)

Препараты	Лекарственная форма	Количество проданных упаковок	% от общего количества
Лантус солостар	Картридж 100 ЕД/мл 3 мл, шприц-ручка "СолоСтар" №5	3 090 020	12,72
Хумулин НПХ*	Картридж 100 МЕ/мл 3 мл №5 или 100 МЕ/мл 1,5 мл №5	1 907 125	7,85
Протафан НМ пенфилл	Картридж 100 МЕ/мл 3 мл №5	1 672 944	6,89
Левемир флекспен	Шприц-ручка 100 МЕ/мл 3 мл №5 или картридж 100 МЕ/мл 3 мл №5	1 742 419	7,17
Хумалог	Картридж 100 МЕ/мл 3 мл №5	746 368	3,07

Примечание: *Хумулин НПХ доступен также в виде суспензии для инфузии во флаконах 100 МЕ/мл 10 мл, однако в настоящее время эта форма практически не применяется

ТАБЛИЦА 3. Затраты на 52-недельный курс терапии СД 2 типа с использованием инсулина

Масса тела, кг	Затраты при различных суточных дозах (МЕ/кг) на 1 пациента, руб.					
	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2
60	12 731	25 463	38 194	50 925	63 656	76 388
70	14 853	29 706	44 559	59 413	74 266	89 119
80	16 975	33 950	50 925	67 900	84 875	101 850
90	19 097	38 194	57 291	76 388	95 484	114 581
100	21 219	42 438	63 656	84 875	106 094	127 313
110	23 341	46 681	70 022	93 363	116 703	140 044
120	25 463	50 925	76 388	101 850	127 313	152 775

ТАБЛИЦА 4. Затраты на 52-недельный курс терапии СД 2 типа при одновременном назначении инсулина и вилдаглиптина (с учетом 18% снижения дозы инсулина за счет добавления вилдаглиптина)

Масса тела, кг	Затраты при различных суточных дозах (эквивалент МЕ/кг) инсулина на 1 пациента, руб.					
	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2
60	22 072	32 511	42 951	53 391	63 830	**74 270**
70	23 812	35 991	48 171	60 350	**72 530**	**84 709**
80	25 552	39 471	53 391	**67 310**	**81 230**	**95 149**
90	27 291	42 951	58 610	**74 270**	**89 929**	**105 589**
100	29 031	46 431	63 830	**81 230**	**98 629**	**116 028**
110	30 771	49 911	**69 050**	**88 189**	**107 329**	**126 468**
120	32 511	53 391	**74 270**	**95 149**	**116 028**	**136 908**

При проведении фармакоэкономического исследования сопоставляли затраты на сахароснижающую терапию инсулином и вилдаглиптином или одним инсулином. Учитывали прямые затраты на лекарственные препараты, т.е. стоимость применения ингибитора ДПП-4 и инсулина. Одним из наиболее значимых осложнений сахароснижающей терапии является гипогликемия, поэтому при расчетах принимали во внимание затраты на лечение случаев тяжелой гипогликемии, ассоциированной с сахароснижающей терапией. Другие прямые и непрямые затраты не учитывали. Как упоминалось выше, применение вилдаглиптина позволяет снизить суточную дозу инсулина на 18% [4]. Эту разницу учитывали при расчете затрат.

Поскольку примерное количество инсулина в ЕД рассчитывается на килограмм фактической массы тела и зависит от степени инсулинорезистентности пациентов, оценку затрат проводили для пациентов с разной массой тела (60–120 кг) и потребностью в инсулине. Лечение инсулином начинают с дозы 0,2–0,3 ЕД/кг, которую затем титруют до тех пор, пока не будет достигнут контроль гликемии. Пациентам с сахарным диабетом 2 типа и ожирением, имеющим инсулинорезистентность различной степени выраженности, для достижения метаболического контроля может потребоваться 1 ЕД инсулина на 1 кг массы тела в сутки и более [16]. В табл. 3 приведены затраты на сахароснижающую терапию инсулином в зависимости от суточной дозы и массы пациентов, а в табл. 4 – затраты на противодиабетическую терапию вилдаглиптином и инсулином у тех же пациентов с учетом снижения дозы инсулина на 18% [4]. Выделены варианты сахароснижающей терапии, при которых затраты на комбинированную терапию вилдаглиптином с инсулином ниже затрат на лечение только инсулином.

Из приведенных данных видно, что добавление вилдаглиптина к терапии инсулином фармакоэкономически наиболее эффективно у пациентов, получающих высокие суточные дозы инсулина, и у людей с избыточной массой тела. При этом снижение затрат на лекарственную терапию при добавлении вилдаглиптина может достигать 10,3%.

Важными показателями эффективности и безопасности сахароснижающей терапии являются степень снижения содержания HbA_{1c} (наиболее значимый критерий эффективности сахароснижающей терапии, который, как правило, служит первичной конечной точкой в клинических исследованиях противодиабетических препаратов) и частота тяжелых гипогликемий. Поскольку в работе Г.Р.Галстяна эти данные отсутствуют, для расчетов использовали результаты исследования V. Fonseca и соавт. [11], в котором 24-недельная комбинированная терапия инсулином и вилдаглиптином у 144 пациентов с СД 2 типа снижала уровни HbA_{1c} на 0,5% и не сопровождалась эпизодами тяжелой гипогликемии. В то же время применение инсулина в сочетании с плацебо у 152 больных привело к снижению концентрации HbA_{1c} всего на 0,2%. При этом было зарегистрировано 10 (6,6%) случаев тяжелой гипогликемии.

Согласно российским национальным Алгоритмам специализированной медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом [17], тяжелая гипогликемия – это

ТАБЛИЦА 5. Затраты на 24-недельный курс терапии СД 2 типа с использованием инсулина с учетом затрат на лечение тяжелых гипогликемий

Масса тела, кг	Затраты при различных суточных дозах (МЕ/кг) на 1 пациента, руб.					
	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2
60	6 179	12 055	17 931	23 807	29 683	35 559
70	7 158	14 014	20 869	27 724	34 580	41 435
80	8 138	15 972	23 807	31 642	39 476	47 311
90	9 117	17 931	26 745	35 559	44 373	53 187
100	10 096	19 890	29 683	39 476	49 270	59 063
110	11 076	21 848	32 621	43 394	54 166	64 939
120	12 055	23 807	35 559	47 311	59 063	70 815

ТАБЛИЦА 6. Затраты на 24-недельный курс терапии СД 2 типа при добавлении к инсулинотерапии вилдаглиптина*

Масса тела, кг	Затраты при различных суточных дозах (эквивалент МЕ/кг) инсулина на 1 пациента, руб.					
	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2
60	10 187	15 005	19 824	24 642	**29 460**	**34 278**
70	10 990	16 611	22 233	27 854	**33 475**	**39 097**
80	11 793	18 217	24 642	**31 066**	**37 491**	**43 915**
90	12 596	19 824	27 051	**34 278**	**41 506**	**48 733**
100	13 399	21 430	29 460	**37 491**	**45 521**	**53 552**
110	14 202	23 036	**31 869**	**40 703**	**49 536**	**58 370**
120	15 005	24 642	**34 278**	**43 915**	**53 552**	**63 188**

Примечание: *Затраты на лечение тяжелых гипогликемий отсутствовали

ТАБЛИЦА 7. Значение CER для 24-недельного курса лечения при использовании только инсулинотерапии с учетом затрат на лечение тяжелых гипогликемий

Масса тела, кг	Затраты при различных суточных дозах (МЕ/кг) на 1 пациента, руб.					
	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2
60	30 896	60 276	89 655	119 035	148 415	177 795
70	35 792	70 069	104 345	138 622	172 898	207 175
80	40 689	79 862	119 035	158 208	197 381	236 555
90	45 586	89 655	133 725	177 795	221 865	265 934
100	50 482	99 449	148 415	197 381	246 348	295 314
110	55 379	109 242	163 105	216 968	270 831	324 694
120	60 276	119 035	177 795	236 555	295 314	354 074

ТАБЛИЦА 8. Значение CER для 24-недельного курса лечения при добавлении к инсулинотерапии вилдаглиптина*

Масса тела, кг	Затраты при различных суточных дозах (эквивалент МЕ/кг) инсулина на 1 пациента, руб.					
	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2
60	**20 374**	**30 010**	**39 647**	**49 284**	**58 920**	**68 557**
70	**21 980**	**33 223**	**44 465**	**55 708**	**66 951**	**78 193**
80	**23 586**	**36 435**	**49 284**	**62 132**	**74 981**	**87 830**
90	**25 192**	**39 647**	**54 102**	**68 557**	**83 012**	**97 467**
100	**26 798**	**42 859**	**58 920**	**74 981**	**91 042**	**107 103**
110	**28 404**	**46 071**	**63 738**	**81 406**	**99 073**	**116 740**
120	**30 010**	**49 284**	**68 557**	**87 830**	**107 103**	**126 376**

Примечание: *Затраты на лечение тяжелых гипогликемий отсутствовали

ТАБЛИЦА 9. Снижение затрат (%), необходимых для достижения одинаковой эффективности, при добавлении к 24-недельной инсулинотерапии вилдаглиптина по сравнению с использованием только инсулина

Масса тела, кг	Снижение затрат (%) при различных суточных дозах инсулина (эквивалент МЕ/кг)					
	0,2	0,4	0,6	0,8	1,0	1,2
60	-34,1	-50,2	-55,8	-58,6	-60,3	-61,4
70	-38,6	-52,6	-57,4	-59,8	-61,3	-62,3
80	-42,0	-54,4	-58,6	-60,7	-62,0	-62,9
90	-44,7	-55,8	-59,5	-61,4	-62,6	-63,3
100	-46,9	-56,9	-60,3	-62,0	-63,0	-63,7
110	-48,7	-57,8	-60,9	-62,5	-63,4	-64,0
120	-50,2	-58,6	-61,4	-62,9	-63,7	-64,3

состояние, сопровождающееся или не сопровождающееся потерей сознания и требующее помощи другого лица. Если тяжелая гипогликемия приводит к нарушению сознания пациента, то прием углеводов внутрь противопоказан вследствие возможной асфиксии. Пациенту внутривенно струйно вводят до 100 мл 40% раствора декстрозы до полного восстановления сознания. Отсутствие сознания после данной манипуляции служит показанием к немедленной госпитализации. Альтернативой может служить подкожное или внутримышечное введение 1 мг глюкагона, однако его применение при гипогликемии, вызванной передозировкой инсулина у пациентов с длительным стажем заболевания, не всегда неэффективно. В связи с этим при оценке затрат на купирование тяжелой гипогликемии учитывали затраты на вызов общепрофильной бригады скорой медицинской помощи и внутривенное струйное вливание, которые в соответствии с тарифным соглашением на оказание услуг ОМС по Москве и Московской области на 2016 г. составляют 4489,65 руб. и 73,74 руб., соответственно. Оптовая стоимость раствора глюкозы (ампулы по 10 мл 40% раствора декстрозы, №10) составляет 30,01 руб. (www.pharmindex.ru). Таким образом, затраты на купирование 1 случая тяжелой гипогликемии составят 4593,40 руб.

Суммарные затраты на сахароснижающую терапию и показатель затраты-эффективность (CER) рассчитывали на основании данных Г.Р.Галстяна и соавт., показавших возможность снижения дозы инсулина при добавлении вилдаглиптина, и данных V. Fonseca и соавт., изучавших степень снижения уровня HbA_{1c} и частоту тяжелых гипогликемий при комбинированной терапии двумя препаратами. В последнем исследовании лечение продолжали в течение 24 недель, поэтому расчет затрат проводили для 24-недельного курса терапии. В табл. 6 и 8 выделены варианты лечения, при которых затраты на сахароснижающую терапию при добавлении вилдаглиптина к инсулину ниже затрат на лечение только инсулином.

Как видно из приведенных данных, показатель затраты-эффективность комбинированной терапии инсулином и вилдаглиптином в 1,5–2,8 раза ниже такового при лечении только инсулином. Другими словами, при одинаковой эффективности добавление к инсулинотерапии вилдаглиптина позволяет снизить затраты на 34,1–64,3%.

Обсуждение

Сахарный диабет — широко распространенное заболевание, имеющее большое социально-экономическое значение. До настоящего момента золотым стандартом сахароснижающей терапии является применение инсулина, однако вероятность развития гипогликемических состояний, прибавка массы тела, сложность инсулинотерапии существенно ограничивают своевременную интенсификацию сахароснижающей терапии и достижение адекватного гликемического контроля [4]. Кроме того, инсулинотерапия является весьма дорогостоящей и сопровождается повышенным риском развития гипогликемии, что, в свою очередь, увеличивает финансовое бремя этого заболевания. Учитывая ограниченность финансирования системы здравоохранения в настоящее время, вопрос о минимизации затрат на оказание медицинской помощи становится особенно актуальным. Таким образом, с клинико-экономической точки зрения при сахароснижающей терапии можно выделить две основных проблемы: достижение адекватного гликемического контроля без увеличения частоты побочных эффектов и снижение затрат на терапию.

В настоящее время решение этих проблем возможно с использованием препаратов нового поколения — ингибиторов ДПП-4. Они позволяют добиться эффективного снижения уровня гликированного гемоглобина — основного критерия эффективности сахароснижаю-

щей терапии — и имеют хороший профиль безопасности и переносимости. Так, вероятность развития тяжелой гипогликемии при использовании ингибиторов ДПП-4 значительно ниже, чем при инсулинотерапии [11]. Более того, было показано, что добавление к инсулинотерапии ингибитора ДПП-4 вилдаглиптина позволяет снизить дозу применяемого инсулина на 18% [4].

В представленной работе установлено, что добавление к терапии инсулином вилдаглиптина при лечении СД 2 типа приводит к снижению затрат на лекарственную терапию за счет меньшей потребности в суточной дозе инсулина и частоты развития тяжелых эпизодов гипогликемий. При этом наибольший эффект достигается у пациентов с избыточной массой тела и высокой суточной потребностью в инсулине. Таким образом, хотя в ближайшее время отказаться от применения инсулина для сахароснижающей терапии не представляется возможным, добавление к терапии ингибитора ДПП-4 вилдаглиптина позволит добиться лучшего гликемического контроля при большей безопасности лечения и снизить затраты на сахароснижающую терапию у пациентов с СД 2 типа.

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas Seventh Edition. [http://www.diabetesatlas.org/].
2. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:837–53.
3. Turner RC, Holman RR. Lessons from UK prospective diabetes study. Diabetes Res Clin Pract 1995;28(Suppl):S151–7.
4. Галстян Г.Р., Сергеева С.В. Возможности применения глиптинов (ингибиторов дипептидилпептидазы-4) у пациентов СД 2 типа на различных режимах инсулинотерапии. Сахарный диабет 2015;18(4):87-91.
5. DeFronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes 2009;58(4):773–95.
6. Keating G. Vildagliptin: A review of its use in type 2 diabetes mellitus. Drugs 2014;74(5):587-610.
7. Mathieu C, Barnett AH, Brath H, et al. Effectiveness and tolerability of second-line therapy with vildagliptin vs. other oral agents in type 2 diabetes: a real-life worldwide observational study (EDGE). Int J Clin Pract 2013;67(10):947–56.
8. Ahrén B, Mathieu C, Bader G, Schweizer A. Foley JE. Efficacy of vildagliptin versus sulfonylureas as add-on therapy to metformin: comparison of results from randomised controlled and observational studies. Diabetologia 2014;57:1304–7.
9. Blüher M, Kurz I, Dannenmaier S, et al. Efficacy and safety of vildagliptin in clinical practice: results of the PROVIL-study. World J Diabetes 2012;3(9):161–9.
10. Schweizer A, Dejager S, Foley JE. Impact of insulin resistance, body mass index, disease duration, and duration of metformin use on the efficacy of vildagliptin. Diabetes Ther 2012;3:8.
11. Fonseca V, Dejager S, Albrecht S, et al. Vildagliptin as add-on to insulin in patients with type 2 diabetes (T2DM). Diabetes 2006;55(suppl 1):A111.
12. Lukashevich V, Schweizer A, Foley JE, et al. Efficacy of vildagliptin in combination with insulin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment. Vasc Health Risk Manag 2013;9:21–8.
13. Ahrén B, Foley JE. Improved glucose regulation in type 2 diabetic patients with DPP-4 inhibitors: focus on alpha and beta cell function and lipid metabolism. Diabetologia 2016;59(5):907-17.
14. Ahrén B, Schweizer A, Dejager S, et al. Mechanisms of action of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin in humans. Diabetes Obes Metab 2011;13: 775–83.
15. Ved P, Shah S. Evaluation of vildagliptin and fixed dose combination of vildagliptin and metformin on glycemic control and insulin dose over 3 months in patients with type 2 diabetes mellitus. Indian J Endocrinol Metab 2012;16(Suppl 1):S110–3.
16. Мкртумян А. М. и др. Выбор режима инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа. Лечащий врач 2005;5:22-5.
17. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом. 7 выпуск. Сахарный диабет 2015;18(1S):1-112.

Pharmacoeconomic efficacy of insulin in combination with vildagliptin in patients with type 2 diabetes

S.K. Zyryanov, I.N. Dyakov

Aim. Pharmacoeconomic evaluation of glucose-lowering therapy with insulin alone or in combination with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP-4) vildagliptin in patients with type 2 diabetes.

Material and methods. Previously, it was shown that the combination of a DPP-4 inhibitor and insulin can reduce the insulin dose by 18%. Two treatment options were compared in terms of cost-effectiveness (CER - Cost Effectiveness Ratio) at reducing HbA_{1c} levels by 1%. Costs for relief of severe hypoglycemia included the ambulance call and required manipulations.

Results. The addition of vildagliptin to insulin therapy reduces the cost of drug therapy by up to 10.3% in patients who are overweight and receiving high doses of insulin. CER of combination therapy with insulin and vildagliptin was 1.5-2.8-fold lower compared with that of insulin alone. Upon reaching the same efficacy addition of vildagliptin to insulin reduces the necessary costs by 34.1-64.3%.

Conclusion. The addition of vildagliptin to insulin therapy pharmacoeconomically is more effective medical technology compared with insulin monotherapy.

Keywords. *Type 2 diabetes, dipeptildyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin, insulin, pharmacoeconomic analysis.*

Clin. Pharm. Ther., 2016, 25 (4), 92-96.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО "Новартис Фарма" (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО "Новартис Фарма", его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание, а также за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО "Новартис Фарма" может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

596104/HEOR/A4/07.16/8000