КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2017, том 26, номер 2. Издается 4 раза в год с 1992 г. Индекс 71305

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.С.МОИСЕЕВ *профессор, акад. РАН*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Г.П.АРУТЮНОВ *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва*

Дж.ВИДИМСКИ *зав. кафедрой кардиологии института усовершенствования врачей и фармацевтов, Прага*

И.И.ДЕДОВ *профессор, акад. РАН, директор эндокринологического центра, Москва*

А.ЗАНКЕТТИ *университет Милана, Италия*

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 внутренних болезней 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, НИИ 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*

Д.А.СЫЧЕВ *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО, Москва*

В.П.ФИСЕНКО *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой фармакологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

В.В.ФОМИН *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии №1 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Е.И.ЧАЗОВ *профессор, акад. РАН, научный руководитель РКНПК, Москва*

А.Г.ЧУЧАЛИН *профессор, акад. РАН, директор института пульмонологии, зав. кафедрой внутренних болезней РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва*

М.В.ШЕСТАКОВА *профессор, акад. РАН, директор института диабета, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

РЕДАКТОР

С.В.МОИСЕЕВ *профессор*

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

5 **Блокада интерлейкина-17 — новые горизонты эффективности и безопасности в лечении псориаза**

Л.С. Круглова, С.В. Моисеев

13 **Карбапенемы при осложненных интраабдоминальных инфекциях: что определяет показания и выбор препарата?**

А.В. Голуб, С.А. Рачина, А.А. Петров

ЛЕКЦИЯ

20 **Что мы еще должны знать о 3D-терапии?**

Э.З. Бурневич, Е.Н. Никулкина, А.Л. Филатова, С.Е. Щаницына

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

27 **Распространенность и клинические проявления болезни Фабри у диализных пациентов**

С.В. Моисеев, Л.С. Намазова-Баранова, К.В. Савостьянов, А.С. Моисеев, В.В. Фомин

34 **Боль в спине и остеопороз: возможности симптоматического применения ацеклофенака**

О.В. Добровольская, Н.В. Торопцова

39 **Цитокиновый профиль у пациентов с гранулематозом с полиангиитом**

И.А. Лопатина, С.В. Моисеев, П.И. Новиков, Л.И. Руссу, Е.И. Исаева, М.В. Мезенцева

45 **Эффективность и безопасность белимумаба у больных системной красной волчанкой: результаты ретроспективного исследования**

П.И. Новиков, Е.С. Виноградова, Н.М. Буланов, А.Д. Мешков, С.В. Моисеев

52 **Эффективность лечения больных острым трахеобронхитом вирусной этиологии с использованием фенспирида**

В.Р. Межебовский

56 **Клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности инъекций абоботулотоксина типа А (Диспорт®) при использовании мультифокальной и традиционной техники в области лба**

А.Н. Саромыцкая, В.В. Атаманов

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

62 **Одномоментное исследование использования антимикробных препаратов в многопрофильных стационарах Российской Федерации**

С.А. Рачина, И.А. Захаренков, Ю.А. Белькова, В.П. Витязева, О.В. Доманская, П.В. Захаренкова, Н.А. Зубарева, Д.А. Попов, У.С. Портнягина, Е.В. Щетинин

70 **Безопасность бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя в условиях реальной клинической практики**

Д.В. Иващенко, Е.В. Иванова, М.С. Застрожин, А.Д. Агузаров, В.В. Шипицын, Л.М. Савченко, Е.А. Брюн, Д.А. Сычев

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

77 **Анализ исследований EMPA-REG OUTCOME, LEADER и SUSTAIN-6: возможные механизмы снижения сердечно-сосудистого риска под действием новых сахароснижающих средств**

А.А. Мосикян, В. Чжао, Т.Л. Галанкин, А.С. Колбин

83 **Дерматомиозит взрослых: новые критерии диагностики и перспективы терапии**

А.С. Зыкова, П.И. Новиков, С.В. Моисеев

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

93 **Клинико-экономическая оценка алемтузумаба при рецидивирующем-ремиттирующем рассеянном склерозе**

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

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 АО 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

Блокада интерлейкина-17 – новые горизонты эффективности и безопасности в лечении псориаза

Л.С. Круглова[1], С.В. Моисеев[2]

[1] Кафедра дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО "Центральная государственная медицинская академия" УД Президента РФ,
[2] Кафедра внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

Фундаментальные исследования этиологии и патогенеза псориаза послужили предпосылками для создания целой группы принципиально новых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). В клинической практике уже накоплен достаточно обширный опыт биологической терапии, который вскрыл определенные "болевые точки" ГИБП, связанные с первичной неэффективностью, "эффектом ускользания", безопасностью применения. В статье обсуждаются результаты клинического применения принципиально нового таргетного препарата – блокатора интерлейкина (ИЛ) 17А – секукинумаба у больных псориазом.

Ключевые слова. *Псориаз, псориатический артрит, системное воспаление, биологическая терапия, блокатор ИЛ-17А, секукинумаб, таргетная терапия, безопасность.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (2), 5-12.

Псориаз – это хронический иммунозависимый дерматоз, распространенность которого в разных странах мира составляет 2-4% [1]. На современном этапе к актуальным вопросам, касающимся псориаза, можно отнести следующие [2]:

- наличие системного воспаления и связь с другими заболеваниями;
- высокий удельный вес в структуре заболеваемости псориазом тяжелых и средне-тяжелых форм (около 20% больных);
- выраженное отрицательное влияние на качество жизни в результате значительного ограничения повседневной активности;
- недостаточная эффективность лечения у пациентов с псориазом средне-тяжелого и тяжелого течения;
- возможность применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

В последние годы в связи с достижениями медицинской науки в изучении механизмов развития псориаза изменились представления об этом заболевании, которое все чаще рассматривается как системный процесс (псориатическая болезнь) с поражением не только кожи, но и других тканей, в частности суставов и ногтей (псориатический артрит и псориатическая ониходистрофия). Более того, имеющиеся в литературе данные и собственные наблюдения свидетельствуют о возможном вовлечении в процесс при псориазе различных внутренних органов и систем организма, что может быть следствием ангиопатии, развивающейся под влиянием многих причин. Основными механизмами возникновения ангиопатии считают наследственный дефект, повреждение эндотелия, первичное поражение перицитов, спазм и дилатацию мелких сосудов, нарушение межуточного обмена веществ, реакции гиперчувствительности с отложением иммунных комплексов в стенке сосудов [2]. Безусловно, возможная системность псориаза вносит определенные коррективы и в наше понимание механизмов развития заболевания, долгосрочного прогноза и подходов к лечению.

В свете системности псориаза особое внимание уделяется коморбидности этого дерматоза (табл. 1). Под коморбидностью (лат. *co* – вместе, *morbus* – болезнь) подразумевают наличие других хронических заболеваний (транснозологическая коморбидность) или синдромов (транссиндромальная коморбидность), патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени развития у одного пациента вне

Адрес: Москва, 121359, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А.

ТАБЛИЦА 1. Коморбидность псориаза по данным метаанализа 79 исследований

Признаки	Кол-во исследований	Частота, %	95% ДИ
Тревожность	11	30,2	21,7-38,8
Псориатический артрит	34	24,1	19,3-29,0
Депрессия	21	21,7	15,1-28,3
Артериальная гипертония	20	21,2	19,2-23,3
Ожирение	9	11,9	7,2-16,8
Сердечно-сосудистые заболевания	12	10,2	7,7-12,8
Диабет	21	8,5	7,4-9,6
Дислипидемия, гипергликемия	7	7,4	6,5-8,4
Болезнь Крона, язвенный колит	3	0,8	0,1-1,4
Лимфома	5	0,2	0,1-0,3

Примечание: Mrowietz U. et al. Стендовый доклад на 68-м ежегодном собрании Американской академии дерматологии, 2010 г., # P3300. ДИ – доверительный интервал

зависимости от активности каждого из них. В популяции частота коморбидных заболеваний существенно повышается с возрастом: с 10% в возрасте до 19 лет до 80% в возрасте 80 лет и старше [2]. Основными причинами коморбидности могут быть сходные механизмы развития, хронологическая причинно-следственная связь или возникновение одного заболевания (синдрома) как осложнение другого. Коморбидность оказывает влияние на прогноз для жизни, увеличивает вероятность неблагоприятного исхода заболевания, обусловливает более тяжелое течение основной нозологии, определяет характер и тяжесть осложнений, вызывает определенные трудности в тактике ведения пациентов [3]. При псориазе чаще всего встречаются "случайные" коморбидности, связь которых с основным заболеванием не доказана, хотя в будущем она, возможно, будет объяснена с научных позиций.

Причинами повышения риска развития коморбидности при псориазе могут быть нарушение липидного и углеводного обмена, чрезмерное употребление алкоголя, табакокурение [4]. В то же время доказано, что псориаз является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая инфаркт миокарда, вероятно, за счет неоваскуляризации сосудистой стенки [5,6].

Эти данные позволяют рассматривать патогенез псориаза с позиции системного воспалительного процесса, который запускается под действием триггерных факторов при наличии врожденного дефекта иммунитета (генетической составляющей) и при непосредственном или опосредованном влиянии коморбидной патологии. В 2009 году T. Nijsten и соавт. предложили модель псориаза, которая достаточно наглядно показывает возможные пути развития системного воспаления при этом заболевании (рис. 1) [7].

Псориатический артрит развивается у 30-40% больных псориазом с поражением гладкой кожи. Предикторами возникновения псориатического артрита считают тяжелые формы псориаза (PASI>10), псориатическую ониходистрофию, энтезиты (в аксиальных, преимущественно фиброзно-хрящевых, и периферических, преимущественно синовиальных суставах), метаболический синдром. Таким образом, в свете системности воспалительного процесса определяющим фактором является тяжесть поражения гладкой кожи. Очевидно, что адекватное и своевременно начатое лечение обеспечивает возможность не только купирования симптомов кожного поражения, но и подавления системного воспаления и контроля над коморбидностями и, в конечном итоге, позволяет улучшить качество жизни пациентов и сохранить их трудоспособность [8]. В клинических исследованиях конечной точкой эффективности обычно служит PASI 75, т.е. уменьшение индекса распространенности и тяжести псориаза (Psoriasis Area and Severity Index) на 75% от исходного. Однако с позиции качества жизни пациентов этого бывает недостаточно, поэтому эффективность современных препаратов следует оценивать с помощью PASI 90 или PASI 100, а базисную и биологическую терапию целесообразно проводить в соответствии со стратегией "treat to target" (лечение до достижения цели), которая уже нашла применение в ревматологии [8]. Применительно к псориазу она предполагает длительное использование лекарственных средств (методов), характеризующихся доказанными эффективностью и безопасностью и обеспечивающих достижение клинической ремиссии (PASI 100) или значительного улучшения (PASI 90) с максимально длительным сохранением достигнутого эффекта. Особую актуальность данная стратегия приобретает

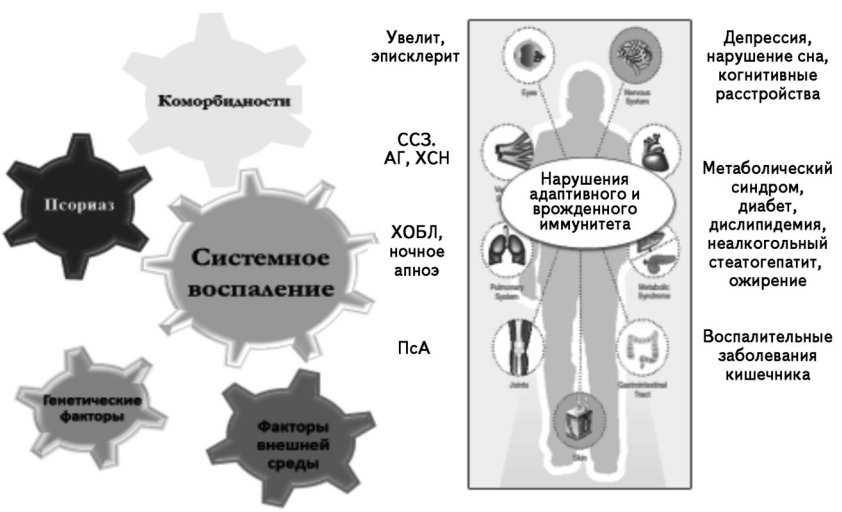


Рис. 1. Схематичное изображение возможного механизма развития системности процесса при псориазе с учетом коморбидной патологии и наличия поражения различных систем организма [7]. ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, АГ – артериальная гипертония, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ПсА – псориатический артрит, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

при тяжелых формах псориаза и преимущественно касается системной терапии, в первую очередь биологической.

Иммунопатогенез псориаза и точки приложения генно-инженерных биологических препаратов

Создание новых эффективных препаратов базируется на фундаментальных исследованиях этиологии и патогенеза псориаза, развитие которого объясняют воздействием факторов окружающей среды и эндогенных триггеров на фоне генетических нарушений врожденного и адаптивного иммунитета [9]. Установлено, что доля генетического компонента в развитии псориаза составляет 60-70%, а доля факторов окружающей среды – 30-40% [10]. При псориазе нарушено взаимодействие иммунной системы с кожей, однако остается нерешенным вопрос о местонахождении первичного дефекта, когда фенотип может определяться различными генами, в том числе с доказанным эпистазом [11].

Воспаление при псориазе реализуется через достаточно сложные механизмы взаимодействия кератиноцитов с клетками системы врожденного (миелоидные и плазмоцитарные клетки, дендритные клетки, макрофаги, NK- и NK-T-клетки) и адаптивного иммунитета (Т-лимфоциты). Иммунопатологические процессы характеризуются продукцией дендритными клетками интерлейкина (ИЛ)-12 и ИЛ-23, активацией Т-лимфоцитов с последующей их дифференцировкой в Т-хелперы субпопуляций 1 и 17 (Th1 и Th17) и выделением цитокинов, которые и приводят к развитию воспалительной реакции за счет инфильтрации Т-клетками и нейтрофилами, нарушения неоваскуляризации и пролиферации кератиноцитов [12,13].

Считается, что активация Т-хелперного звена – один из важных механизмов развития псориаза, поскольку именно Т-хелперы стимулируют пролиферацию клеток эпидермиса за счет синтеза трансформирующего фактора роста [7]. Высыпания на коже сопровождаются притоком в эпидермис Т-хелперов, часть из которых активированы, что подтверждается экспрессией антигена HLA-DR. Одним из патогенетических звеньев при псориазе является девиация про- и противовоспалительных цитокинов преимущественно по пути Th-типа [13]. При этом наблюдаются разнообразные изменения профиля цитокинов, которые образуют регуляторную сеть и оказывают плейотропное действие [13].

Т-лимфоциты Th1/Th17 продуцируют в первую очередь такие медиаторы, как интерферон (ИФНγ), интерлейкины (ИЛ-2, ИЛ-17), фактор некроза опухолей (ФНО-α) [14]. Сравнительно недавно был открыт ИЛ-23 (цитокин дендритных клеток) и доказана его важная роль в развитии псориаза. Так, он вызывает дифференцировку CD4-лимфоцитов на Th-1 и Th-17 – ключевые клетки, участвующие в развитии воспаления, особенно при иммуноассоциированных процессах. Последние вырабатывают провоспалительный цитокин ИЛ-17А, ответственный за пролиферацию кератиноцитов и по современным данным являющийся одним из основных эффекторов при псориазе и псориатическом артрите. В свою очередь, и сами стимулированные кератиноциты синтезируют большое количество цитокинов, хемокинов и других провоспалительных медиаторов, замыкая порочный круг воспалительного процесса при псориазе. Помимо субпопуляций Т-лимфоцитов ИЛ-17А синтезируется различными клетками (макрофаги, тучные клетки, нейтрофилы), поэтому клетками-мишенями для ИЛ-17А выступают также макрофаги, дендритные клетки, фибробласты, остеобласты, остеокласты и хондроциты.

Современные представления об этиологии и иммунопатогенезе псориаза послужили предпосылками для создания целой группы принципиально новых ГИБП, механизм действия которых заключается в блокаде определенных цитокинов или сигнальных путей. Стратегия антицитокиновой терапии при псориазе подразумевает следующие направления: элиминацию патологических Т-клеток, блокаду активации Т-клеток или миграции их в ткани, иммунную коррекцию для изменения эффектов цитокинов (повышение уровня Th2-цитокинов для нормализации дисбаланса Th1/Th2), связывание воспалительных цитокинов (рис. 2).

Преимущества ГИБП перед другими препаратами иммуносупрессивного действия не вызывают сомнения. Они оказывают быстрое и избирательное действие и зачастую дают высокий эффект даже в самых сложных случаях. В России для лечения больных среднетяжелыми и тяжелыми формами псориаза и активного псориатического артрита зарегистрированы ингибиторы ФНО-α (адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт), ингибитор ИЛ-12/23 (устекинумаб) и ингибитор ИЛ-17А (секукинумаб). ФНО-α является активным провоспалительным агентом и ключевым участником цитокинового каскада, поэтому блокаторы ФНО-α обладают достаточно универсальным механизмом действия: стимулируют активацию Т-клеток и индуцируют экспрессию ИЛ-2, ИФНγ, провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ИЛ-12) и провоспалительных хемокинов (ИЛ-8). Однако именно универсальный механизм действия определяет развитие системной иммуносупрессии и увеличение риска инфекций, в том числе туберкулеза, реактивации хронической HCV- и HBV-инфекции, инфекций бронхолегочной системы и мягких тканей, герпеса, кандидоза и других микозов, неопластических процессов. Помимо этого, к данным препаратам со временем могут вырабатываться антитела, что приводит к “ускользанию эффекта”.

Эволюция биологической терапии в направлении снижения риска прогнозируемых нежелательных явлений, повышения и стабилизации эффекта привела к синтезу нового препарата с отличным от блокаторов ФНО-α механизмом действия – секукинумаба. Он представляет собой IgG1 антитела, которые селективно связывают и нейтрализуют провоспалительный цитокин ИЛ-17А, препятствуя его взаимодействию с рецептором, экспрессируемым разными типами клеток, включая кератиноциты и синовиоциты. Секукинумаб

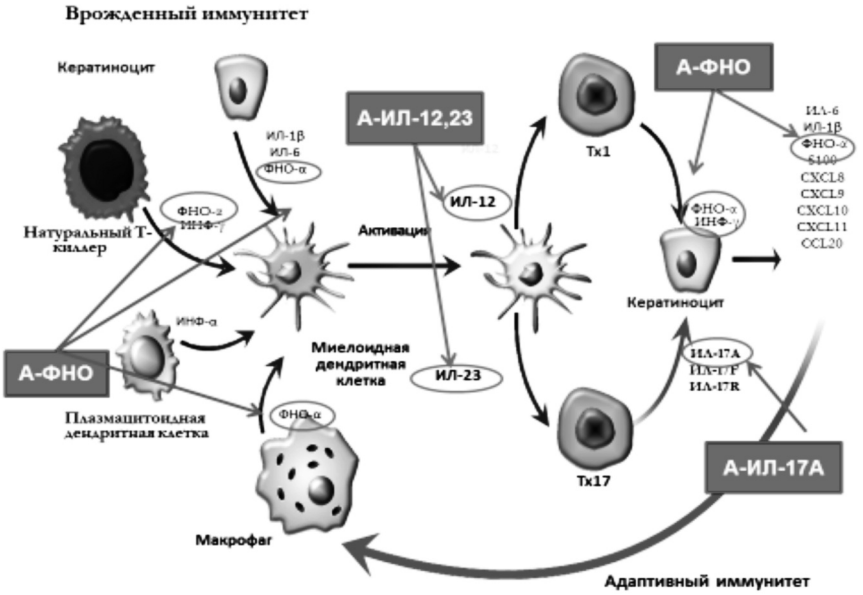


Рис. 2. Точки приложения действия ГИБП

ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов, хемокинов и медиаторов повреждения тканей и снижает вклад ИЛ-17А в аутоиммунные и воспалительные процессы, тем самым способствуя купированию воспаления, уменьшению инфильтрации тканей нейтрофилами, препятствуя деструкции костей и ремоделированию тканей, включая ангиогенез и фиброз. Таким образом, таргетное действие блокатора ИЛ-17А позволяет, с одной стороны, разорвать порочный круг иммунопатогенеза псориаза, обеспечивая высокую эффективность лечения, а, с другой стороны, избежать чрезмерного подавления естественных защитных реакций адаптивного иммунитета и повысить безопасность терапии.

Иммуногенность биологической терапии

Ключевым свойством новых препаратов иммуносупрессивного действия является безопасность, особенно в долгосрочной перспективе. Какие риски может нести подобная терапия? Увеличивается ли риск развития нежелательных явлений, например, инфекционных осложнений и злокачественных опухолей, при длительном лечении? Кроме того, важное значение имеет проблема иммуногенности, т.е. формирования антител к препарату, которые не только снижают терапевтический эффект (“эффект ускользания”), но и ассоциируются с развитием инфузионных и анафилактических реакций. Иммуногенность ГИБП определяется следующими факторами:

- структура антител (наибольшей иммуногенностью обладают препараты, такие как инфликсимаб, созданные на основе мышиных антител, наименьшей – на основе человеческих);
- вид вырабатываемых в организме антител (большей иммуногенностью обладают нейтрализующие антитела);
- несоблюдение сроков введения препарата (при нерегулярном введении терапевтическая эффективность может существенно снижаться).

По данным мета-анализа 68 исследований более чем у 14000 пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями, получавших ингибиторы ФНО-α [15], в целом частота образования антител к препаратам этой группы составила 12,7%, а при лечении инфликсимабом и адалимумабом достигла 25,3% и 14,1%, соответственно. В клинических исследованиях установлено, что наличие нейтрализующих антител к ингибиторам ФНО-α ассоциируется со снижением сыворо- точных концентраций и эффективности этих препаратов и увеличением риска некоторых побочных реакций. Например, D. Pascual-Salcedo и соавт. показали, что сывороточные концентрации антител к инфликсимабу у пациентов, отмечавших инфузионные реакции при введении этого препарата, были значительно выше, чем у больных, которые хорошо переносили лечение ингибитором ФНО-α [16].

При разработке новых ГИБП производители в первую очередь старались избежать использования мышиного компонента в структуре моноклональных антител для минимизации нежелательных эффектов терапии. К полностью человеческим антителам с минимальным потенциальным риском иммуногенности относится секукинумаб, что было подтверждено в ходе проведенных клинических исследований, когда случаев анафилаксии или анафилактических реакций, которые могли быть предположительно связаны с препаратом, зафиксировано не было.

Эффективность блокатора ИЛ-17А у пациентов с псориазом и псориатическим артритом

На сегодняшний день опубликованы результаты 11 масштабных клинических исследований (4 – II фазы; 7 –

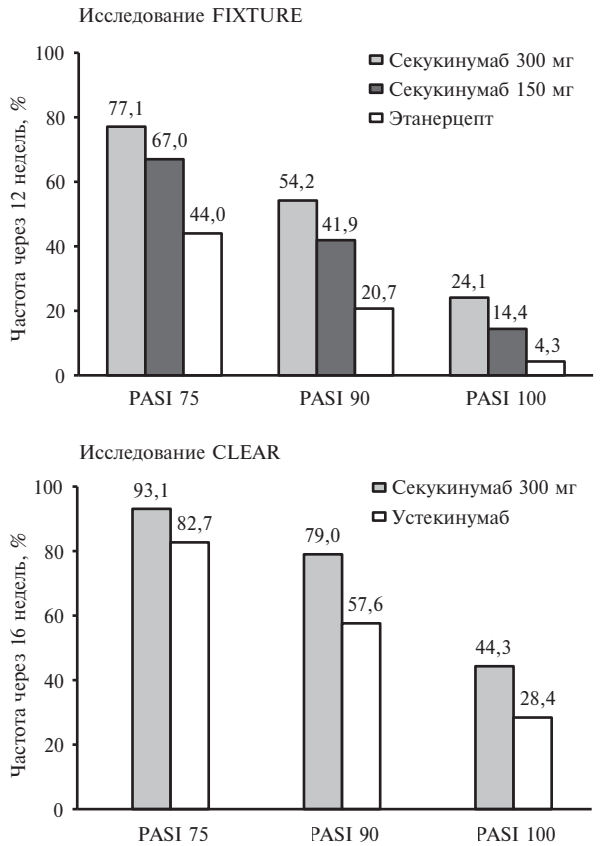


Рис. 3. Частота ответа на лечение секукинумабом и препаратами сравнения по критериям PASI у больных среднетяжелым и тяжелым псориазом

III фазы), в которых изучались эффективность, безопасность и влияние на качество жизни секукинумаба (Козэнтикс) в дозе 150/300 мг подкожно в целом более чем у 4500 пациентов с различными клиническими формами псориаза (бляшечный, ладонно-подошвенный, псориаз волосистой части головы, псориатическая ониходистрофия) и псориатическим артритом. Наиболее крупными из них были FIXTURE (n=1306), SCULPTURE (n=965), ERASURE (n=738) и CLEAR (n=669). Различный дизайн, адекватный контроль и исследование всех значимых аспектов применения ГИБП позволяют говорить о высокой эффективности и безопасности секукинумаба.

При назначении терапии при псориазе одним из важных аспектов является быстрота наступления клинически значимого эффекта, которая для ГИБП может варьироваться в достаточно широких пределах (в ряде случаев – до 12-24 недель). Во всех исследованиях секукинумаба было показано, что при псориазе гладкой кожи снижение среднего показателя PASI на 50% отмечается уже на 3-4-й неделе, а при псориатическом артрите улучшение наступает через 1 неделю.

Как уже обсуждалось выше, в соответствие со стратегией “treat to target” безусловные преимущества имеют те препараты, которые позволяют достигать PASI 90 и PASI 100. В исследованиях FIXTURE и CLEAR секукинумаб превосходил другие ГИБП (этанерцепт и устекинумаб) по частоте достижения не только PASI 90, но и PASI 75 (рис. 3) [17,18]. Обобщая данные основных исследований, можно констатировать, что при лечении секукинумабом 8 из 10 пациентов достигают PASI 90, что в перспективе делает целесообразным использование для оценки эффективности терапии не PASI 75, а PASI 90 и 100.

Не менее важное значение имеет устойчивость достигнутого клинического эффекта. В исследовании SCULPTURE в течение длительного срока (156 недель, новые данные до 4 лет) оценивали эффективность секукинумаба в дозах 300 и 150 мг, который применяли подкожно непрерывно с фиксированными интервалами или курсами с возобновлением лечения только в случае рецидива псориаза. Было установлено, что назначение секукинумаба в дозе 300 мг каждые 4 недели было более предпочтительным и не сопровождалось снижением терапевтического эффекта. При этом через 52 недели непрерывного лечения секукинумабом частота ответа по критерию PASI 75 составила 88,9%, через 3 года – 78,4% и через 4 года – 88,5% [19].

Учитывая тот факт, что именно у пациентов с тяжелыми формами псориаза чаще развивается псориатический артрит, терапия, направленная одновременно на купирование кожного процесса и проявления артрита, наиболее обоснована. Эффективность секукинумаба в лечении псориатического артрита установлена в двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях FUTURE 1 и FUTURE 2 [20,21]. В первом из них были рандомизированы 606 больных псориатическим артритом, которые получали секукинумаб в дозах 150 мг или 75 мг подкожно каждые 4 недели (предварительно выполняли три внутривенных инфузии препарата) или плацебо. По частоте ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР 20) через 24 недели секукинумаб в обеих дозах достоверно превосходил плацебо, а достигнутый эффект сохранялся через 52 недели (рис. 4). У 80% пациентов с

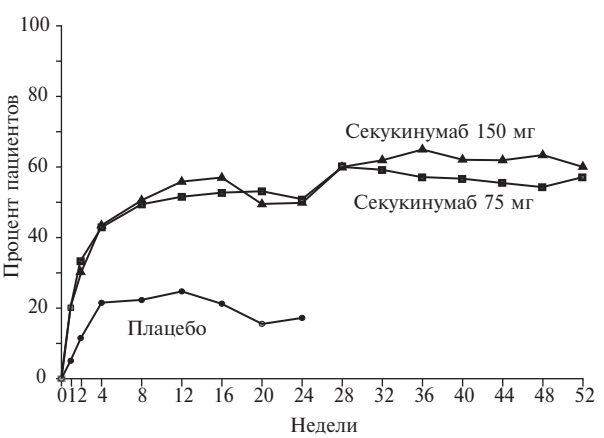


Рис. 4. Частота ответа по критериям АКР20 при лечении секукинумабом и плацебо у больных псориатическим артритом

Рис. 5. Результаты лечения секукинумабом псориаза ногтей. Слева: исходно (PASI 15.00, NAPSI 38, ppIGA 0), в середине: неделя 16 (PASI 15.60, NAPSI 74, ppIGA 4), справа: неделя 80 (PASI 0, NAPSI 4, ppIGA 0)

Рис. 6. Результаты лечения секукинумабом псориаза подошв. Слева: исходно (ppIGA 4), в середине: неделя 16 (ppIGA 2), справа: неделя 80 (ppIGA 3)

псориатическим артритом на фоне применения секукинумаба отсутствовали признаки прогрессирования структурных изменений суставов в течение как минимум 2 лет, у 80% пациентов отмечено полное разрешение дактилита и у 70% – энтезитов [22]. В исследовании FUTURE 2 сравнивали эффективность подкожного введения секукинумаба в дозах 300, 150 и 75 мг каждые 4 недели (без предварительных внутривенных инфузий) и плацебо у 397 больных псориатическим артритом. В этом исследовании была подтверждена высокая эффективность препарата в дозах 300 и 150 мг.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные по непрерывному лечению секукинумабом в течение до 4 лет являются весьма обнадеживающими. Они свидетельствуют о том, что применение этого препарата позволяет у подавляющего большинства больных удерживать клинический эффект на уровне не только PASI 75, но и PASI 90, а также контролировать псориатический артрит, что в полной мере соответствует современной стратегии терапии псориаза [23]. Полное или почти полное очищение кожного покрова (PASI 90 – PASI 100) сопровождается значительным улучшением качества жизни больных. Так, по данным ряда авторов, при достижении PASI 90 – PASI 100 Дерматологический индекс качества жизни (DLQI) улучшается почти в два раза по сравнению с таковым при достижении PASI 75 [24,25], а у 65% пациентов, достигших PASI 75, качество жизни остается сниженным [26]. В исследованиях ERASURE и FIXTURE эффективность лечения секукинумабом прямо коррелировала с улучшением качества жизни больных [17]. В результате 16-недельной терапии секукинумабом у 53,2% пациентов, достигших ответа по PASI 90, значения индекса DLQI снизились до 0, что свидетельствует о полной нормализации качества жизни у данной категории больных [27].

Особый интерес вызывает эффективность инновационных лекарственных средств у пациентов с плохо курабельными формы псориаза, такими как ладонно-подошвенный псориаз, псориаз ногтей и др. Данные исследований TRANSFIGURE [28] и GESTURE [29] в которых изучалась эффективность секукинумаба при псориазе ногтей и ладонно-подошвенном псориазе, ярко демонстрируют результаты лечения. Пациенты, включенные в эти исследования, десятилетиями страдали от псориаза, а диагноз псориаза ногтей и подошв имели более 10 лет. Фото пациентов, представленные в статье, наглядно демонстрируют новые возможности терапии псориаза ногтей (рис. 5) и ладонно-подошвенного псориаза (рис. 6, 7) секукинумабом. Необходимо отметить, что результаты терапии этих форм псориаза также были зарегистрированы в короткие сроки от начала терапии секукинумабом, т.е. через 4 недели.

Безопасность блокатора ИЛ-17А

Для пациентов и практических врачей большое значение имеет безопасность ГИБП, которые назначают на длительное время, порой пожизненно. К нежелательным явлениям (НЯ), связанным с приемом ГИБП и вызывающим наибольшие опасения, можно отнести инфекции, туберкулез/реактивацию латентного туберкулеза и повышение риска онкологических заболеваний. Данные НЯ связаны с ролью блокады сигнальных путей в нормальном иммунном ответе. ИЛ-17А регулирует индукцию и экспрессию воспалительных медиато-

Рис. 7. Результаты лечения секукинумабом псориаза ладоней. Слева: исходно (ppIGA 4), в середине: неделя 16 (ppIGA 2), справа: неделя 32 (ppIGA 2)

ров, в том числе колониестимулирующих факторов (ГМ-КСФ, Г-КСФ), хемокинов (CXCL1, CXCL5, ИЛ-8, CCL2, CCL7), металлопротеиназ, ИЛ-6, антимикробных пептидов (дефензины и S100 протеины), а также участвует в защите кожи и слизистых оболочек от кандидозной инфекции, развитие которой можно ожидать при применении секукинумаба. Однако в клинических исследованиях большинство случаев поверхностного кандидоза были легкой или средне-тяжелой степени, легко купировались наружными средствами и не требовали отмены секукинумаба (табл. 2). Среди инфекционных заболеваний, возникновение которых было возможно связано с приемом секукинумаба, чаще всего встречались инфекции верхних дыхательных путей легкой или умеренной степени тяжести, например, назофарингит, которые не требовали прекращения лечения. В клинические исследования секукинумаба включали пациентов с латентным туберкулезом (4,8-5,6% больных), которые получали специфическое противотуберкулезное лечение. В течение периода наблюдений случаев реактивации латентного туберкулеза не было.

Увеличения риска развития онкологических заболеваний при лечении секукинумабом выявлено не было. Общая частота возникновения злокачественных опухолей была сопоставима между группами секукинумаба и плацебо. Доклинические исследования свидетельствуют о том, что нейтрализация ИЛ-17А не повышает риск развития опухолей. Секукинумаб не является мощным иммунодепрессантом широкого спектра действия, поэтому риск индукции опухолей (например, рака кожи и лимфомы) под действием онкогенных вирусов расценивается как низкий.

Во всех клинических исследованиях частота серьезных НЯ при лечении секукинумабом в дозах 300 мг и 150 мг составила 7,4% и 6,8%, соответственно, а при приеме плацебо – 7,5%. Таким образом, по безопасности секукинумаб фактически был сопоставим с плацебо.

Заключение

При рассмотрении псориаза в свете системности воспалительного процесса определяющим фактором является тяжесть поражения гладкой кожи. Адекватное и своевременно начатое лечение определяет прогноз в отношении не только клинических симптомов кожного поражения, но и купирования системного воспалительного процесса и контроля над коморбидностями. Конечная цель лечения – улучшение качества жизни и сохранение трудоспособности пациентов. Базисную и биологическую терапию целесообразно проводить в соответствии со стратегией “treat to target” (лечение до достижения цели), которая предполагает длительное использование лекарственных средств, характеризующихся высокими эффективностью и безопасностью и обеспечивающих достижение клинической ремиссии (PASI 100) или значительного улучшения (PASI 90) с максимально длительным сохранением достигнутого эффекта.

Достаточно обширный клинический опыт применения секукинумаба подтверждает его эффективность при псориазе, в частности возможность достижения ответа по критериям PASI 90 и PASI 100 у большинства пациентов, и сохранение достигнутого эффекта на протяжении длительного срока (до 4 лет). Разрешение псориатических поражений сопровождалось значительным улучшением качества жизни пациентов, а при достижении ответа по критериям PASI 100 индекс качества жизни DLQI снижался до 0, т.е. до нормы.

Псориатический артрит чаще развивается у пациен-

ТАБЛИЦА 2. Частота кандидозных инфекций (количество случаев и частота на 100 пациенто-лет) при приеме секукинумаба

	Секукинумаб 300 мг n = 1410	Секукинумаб 150 мг n = 1395	Плацебо n = 793	Этанерцепт n = 323
Кандидозные инфекции (95% ДИ)	41 (3,55) (2,55, 4,82)	21 (1,85) (1,15, 2,84)	2 (1,00) (0,12, 3,61)	4 (1,37) (0,37, 3,51)
Оральный кандидоз	22 (1,89)	8 (0,70)	1 (0,50)	0 (0,00)
Вульвовагинальный кандидоз	10 (0,85)	4 (0,35)	1 (0,50)	0 (0,00)
Кандидоз	5 (0,43)	4 (0,35)	0 (0,00)	0 (0,00)
Желудочный кандидоз	3 (0,26)	1 (0,09)	0 (0,00)	0 (0,00)

тов с тяжелыми формами псориаза, что обосновывает терапию, направленную одновременно на купирование кожного процесса и суставных проявлений артрита. Применение секукинумаба позволяет остановить прогрессирование псориатического артрита и способствует полному разрешению дактилитов и энтезитов у 80% пациентов.

Результаты клинических исследований продемонстрировали также высокую безопасность секукинумаба в отношении как инфекций, в том числе туберкулезной, так и других нежелательных явлений, характерных для ГИБП (иммуногенность, "эффект ускользания", злокачественные опухоли). При лечении секукинумабом могут наблюдаться нетяжелые инфекции, преимущественно верхних дыхательных путей, поверхностный кандидоз, нейтропения, однако они обычно не требуют отмены препарата и поддаются лечению стандартными методами.

Безусловно, назначение ГИБП, по нашему глубокому убеждению, должно быть четко обоснованным. В первую очередь их следует применять при тяжелом торпидном течении псориаза и неэффективности стандартной системной терапии. С другой стороны, необходимо менять имеющееся у части практикующих врачей отношение к ГИБП (определенную фобию). В этом плане может быть весьма полезным понимание этиологии и патогенеза заболевания и механизмов действия ГИБП.

1. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med 2009;361(12):496-509.
2. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. Псориатическая болезнь. Москва, МДВ, 2014:264 с.
3. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. J Dermatol Treat 2008; 19(1):5-21.
4. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venerol 2006; 20(2):52-5.
5. Kimhi O, Caspi D, Borstein N, et al. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. Ann. Rheum Dis 2006;65(Suppl. 11):214.
6. Boehncke WH, Boehncke SG. Cardiovascular morbidity in psoriasis: epidemiology, pathomechanisms, and clinical consequences. Ital Dermatol Venereol 2008;143(5):307-13.
7. Nijsten T, Wakkee M. Complexity of the association between psoriasis and comorbidities. J Invest Dermatol 2009;129(7):1601–3.
8. Бакулев А.Л. Стратегия "лечение до достижения цели" при псориазе. Актуальные вопросы устойчивости биологической терапии. Вестник дерматологии и венерологии 2016;5:32-8.
9. Sabat R, Philipp S, Höflich C, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. Exp Dermatol 2007;16(10):779-98.
10. Piruzian E, Bruskin S, Ishkin A, et al. Integrated network analysis of transcriptomic and proteomic data in psoriasis. BMC Syst Biol 2010;4:41.
11. Bowcock AM. Understanding the pathogenesis of psoriasis, psoriatic arthritis, and autoimmunity via a fusion of molecular genetics and immunology. Immunol Res 2005;32(1-3):45-56.
12. Wagner EF, Schonthaler HB, Guinea-Viniegra J, Tschachler E. Psoriasis: what we have learned from mouse models. Nat Rev Rheumatol 2010;6(12):704-14.
13. Nestle FO. Psoriasis. Curr Dir Autoimmun 2008;10:65-75.
14. Torti DC, Feldman SR. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: current prospects. J Am Acad Dermatol 2007;57(6):1059–68.
15. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, Duan L, Taroumian S, Kretzmann B, et al. Comparative immunogenicity of TNF inhibitors: impact on clinical efficacy and tolerability in the management of autoimmune diseases. A systematic review and meta-analysis. BioDrugs 2015;29(4):241-58.
16. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. Rheumatology 2011;50:1445-52
17. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis. Results of two phase 3 trials. N Engl J Med 2014;371:326-38.
18. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol 2015;73(3):400-9.
19. Bissonnette R, et al. Secukinumab demonstrates sustained high efficacy and a favorable safety profile in moderate to severe psoriasis patients through 4 years of treatment. EADV 2016, Oral Presentation.
20. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al; FUTURE 1 Study Group. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic rthritis. N Engl J Med 2015;373(14):1329-39.
21. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2015;386:1137-46.
22. Mease P, Kavanaugh A, Reimold A, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active psoriatic arthritis through 3 years: efficacy and safety results from a phase 3 trial Arthritis Rheumatol 2016;68 (Suppl.10), Abstract 961.
23. http://www.prnewswire.com/news-releases/novartis-late-breaking-data-show cosentyx-continues-to-deliver-high-skin-clearance-for-majority-of-psoriasis-patients-at-four-years-300337596.html.
24. Revicki DA, Willian MK, Menter A, et al. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Dermatology 2008;216(3):260-70.
25. Revicki D, et al. Relationship between clinical response and HRQOL in psoriasis. Dermatology 2008;216:260–70.
26. Schafer I, Hacker J, Rustenbach SJ, et al. Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. Eur J Dermatol 2010;20(1):62-7.
27. Armstrong AW, Robertson AD, Wu J, et al. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003-2011. JAMA Dermatol 2013;149(10):1180-5.
28. Данные предоставлены компанией Новартис. Архив фото пациентов из исследования TRANSFIGURE (CAIN457A2313).
29. Данные предоставлены компанией Новартис. Архив фото пациентов из исследования GESTURE (CAIN457A2312).

Inhibition of interkeukin-17 – new horizons of efficacy and safety in the treatment of psoriasis

L.S. Kruglova, S.V. Moiseev

Advances in our understanding of ethiology and pathogenesis of psoriasis resulted in the development of novel biologic agents. Experience of clinical use of biologic agents showed certain disadvantages of these medications, i.e. primary inefficacy in a proportion of patients, escape phenomen, and safety issues. An article reviews the clinical studies of secukinumab, a monoclonal antibody to IL-17A, in patients with psoriasis and psoriatic arthritis.

Key words. *Psoriasis, psoriatic arthritis, systemic inflammation, biologic agents, IL-17A antagonist, secukinumab, safety.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (2), 5-12.

Карбапенемы при осложненных интраабдоминальных инфекциях: что определяет показания и выбор препарата?

А.В. Голуб[1], С.А. Рачина[2], А.А. Петров[2,3]

[1] Кафедра общей хирургии с курсом хирургии ФДПО
ФГБОУ ВО "Смоленский государственный медицинский университет" Минздрава России, Смоленск,
[2] Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики
ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов",
[3] ГБУЗ "Городская клиническая больница № 64" Департамента здравоохранения г. Москвы

В статье приведены национальные данные по эпидемиологии устойчивости к антибиотикам аэробных грамотрицательных возбудителей осложненных интраабдоминальных инфекций. На основании этих сведений даны рекомендации по выбору антимикробных препаратов с учетом стратификации пациентов по факторам риска присутствия резистентных возбудителей для повышения адекватности стартовой эмпирической антибактериальной терапии. Приведены результаты клинических исследований, демонстрирующих эффективность дорипенема при осложненных интраабдоминальных инфекциях. Обсуждаются вопросы критического значения качества антибиотиков для терапии тяжелых инфекций.

Ключевые слова. *Интраабдоминальные инфекции, перитонит, антибиотикорезистентность, карбапенемы, дорипенем, Enterobacteriaceae, P. aeruginosa.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (2), 13-19.

Возбудители осложненных интраабдоминальных инфекций и их чувствительность к антибиотикам

Устойчивость возбудителей инфекционных заболеваний к антимикробным препаратам (АМП) часто приводит к неэффективности проводимой терапии, что в случае с осложненными хирургическими инфекциями сопровождается особо высоким риском неблагоприятного исхода [1]. На фоне привычных сообщений об устойчивости представителей нозокомиальной флоры, в последнее время все чаще начала появляться настораживающая информация о росте резистентности к антибиотикам и среди внебольничных грамотрицательных возбудителей, что послужило стимулом к началу глобальной программы ее мониторинга [2]. Сегодня исследование SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends), в котором к 2012 г. принимали участие около 200 центров по всему миру, дает информацию о глобальной эпидемиологии и динамике устойчивости аэробных грамотрицательных возбудителей внебольничных и нозокомиальных интраабдоминальных инфекций (ИАИ) [3].

Адрес: г. Смоленск, 214019 ул. Крупской, 28, СГМУ

Тем не менее, только локальные данные об эпидемиологии резистентности в конкретном географическом регионе и даже стационаре имеют ключевое прикладное значение, позволяющее использовать их в повседневной клинической практике. НИИ антимикробной химиотерапии Смоленского государственного медицинского университета и Научно-методический центр по мониторингу антибиотикорезистентности Минздрава России инициировали и провели российскую часть исследования SMART в режиме пилотного, а затем и полноценного исследовательского проекта [4, 5]. Сутью последнего было проведение проспективного многоцентрового микробиологического исследования клинического материала, полученного от пациентов с осложненными внебольничными и нозокомиальными ИАИ (перитонитом), с выделением и последующей идентификацией возбудителей. Материалом для изучения служили взятые интраоперационно перитонеальная жидкость, желчь и биоптаты из брюшной полости и полости таза, а также кровь, т.е. выделенные микроорганизмы были гарантированно получены из истинных очагов инфекции.

В 2010-2013 гг. от пациентов из стационаров 21 города 6 Федеральных округов России было выделено 1908 штаммов грамотрицательных возбудителей, в том числе 357 (18,7%) – от пациентов с внебольничными ИАИ и 1551 (81,3%) – от пациентов с нозокомиальными ИАИ. Представители энтеробактерий были самыми частыми возбудителями ИАИ (91,3% при внебольничных и 54,7% при нозокомиальных ИАИ) (рис. 1,2). Считаем нужным обратить внимание на различную структуру возбудителей инфекций в зависимости от места их развития. Так, в случае внебольничного происхождения инфекции доля синегнойной палочки составляла менее 9%, в то время как при нозокомиальных инфекциях доля неферментирующих микроорганизмов (*Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*) вплотную приблизилась к половине и достигла 45,3%. Подобные различные соотношения возбудителей в этиологическом пейзаже необходимо учитывать для адекватного выбора стартового режима антибактериальной терапии (АБТ), о чем и пойдет речь в дальнейшем.

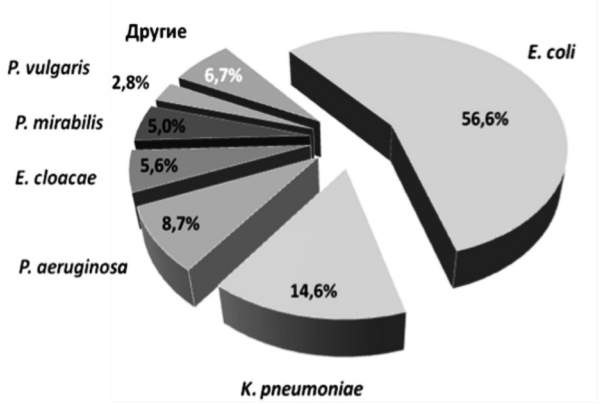


Рис. 1. Структура аэробных грамотрицательных возбудителей внебольничных осложненных ИАИ (n=357)

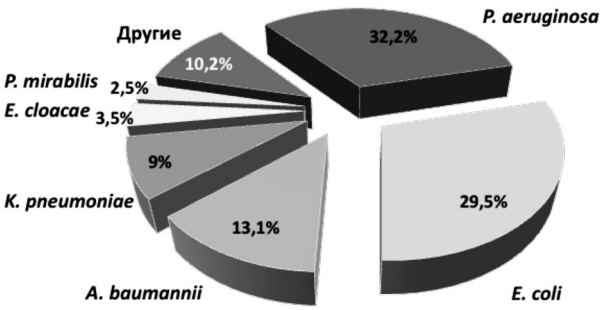


Рис. 2. Структура грамотрицательных возбудителей нозокомиальных осложненных ИАИ (n=1551)

Продукция бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) определялась у 45,4% энтеробактерий, большинство из которых (92,6%) было представлено нозокомиальными штаммами. Таким образом, частота продукции БЛРС внебольничными и нозокомиальными штаммами составила 11,9 и 58,3%, соответственно. Частота продукции БЛРС отдельными видами энтеробактерий закономерно зависела от места возникновения инфекции (рис. 3). Для наиболее частых возбудителей – *Escherichia coli* и *Klebsiella* spp. этот показатель для внебольничных/нозокомиальных штаммов составил 11,4/60,9% и 15,4/64,6%, соответственно.

Неоднородные БЛРС (TEM, SHV, CTX-M) способны разрушать все пенициллины и цефалоспорины (ЦС), а их продукция, как правило, является предиктором множественной устойчивости и к другим важнейшим классам АМП – фторхинолонам (ФХ) и аминогликозидам (АГ). Необходимо учитывать и то, что получившие широкое распространение в составе комбинированных АМП ингибиторы бета-лактамаз (клавулановая кислота, тазобактам, сульбактам) во многих случаях оказываются клинически неэффективными в отношении БЛРС. Таким образом, *in vitro* активность всех, за исключением карбапенемов и тигециклина, антибиотиков в отношении внебольничных штаммов энтеробактерий в значительной степени зависела от продукции БЛРС (табл. 1).

Чувствительность нозокомиальных изолятов энтеробактерий была в целом существенно ниже чувствительности протестированных внебольничных штаммов ко всем АМП, за исключением карбапенемов и тигециклина (табл. 2).

Характерной особенностью грамотрицательных неферментирующих бактерий (*P. aeruginosa* и *A. baumannii*) была крайне низкая частота чувствительности ко всем классам АМП. Наибольшую активность (до

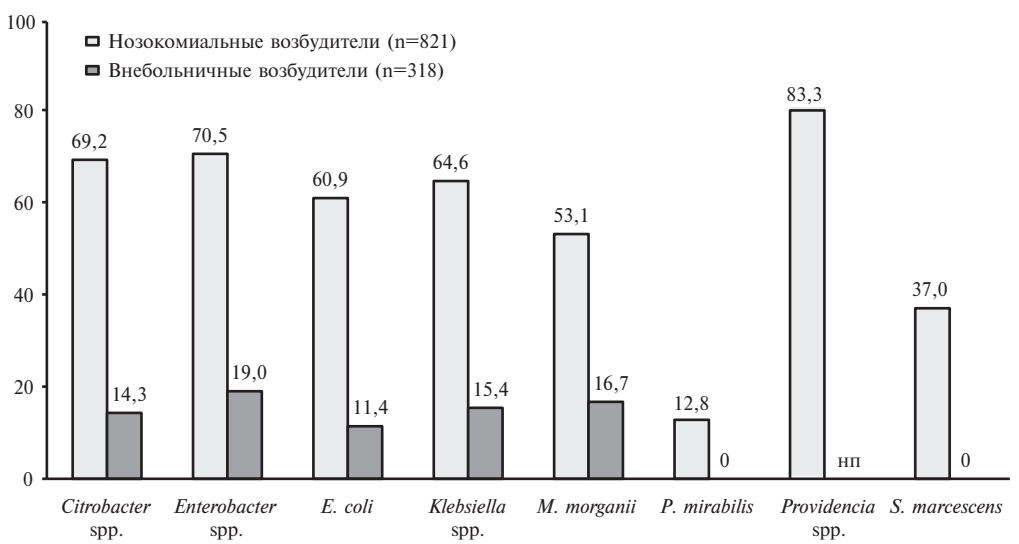


Рис. 3. Частота (%) продукции БЛРС отдельными видами энтеробактерий. нп - не применимо

ТАБЛИЦА 1. Чувствительность внебольничных штаммов энтеробактерий к АМП

АМП	Чувствительность, %	
	Все	БЛРС+
Амикацин	94,7	57,9
Амоксициллин/клавуланат	71,9	18,4
Ампициллин	42,2	2,6
Цефепим	90,3	23,7
Цефотаксим	83,6	2,6
Цефтазидим	87,1	7,9
Ципрофлоксацин	83,6	31,6
Дорипенем	100	100
Эртапенем	98,1	94,7
Гентамицин	81,8	21,1
Имипенем	100	100
Левофлоксацин	81,8	44,7
Меропенем	100	100
Пиперациллин/тазобактам	87,7	52,6
Тигециклин	99,4	97,4
Ко-тримоксазол	74,8	36,8

100%) в отношении внебольничных штаммов сохраняли карбапенемы. Колистин оказался самым активным *in vitro* препаратом в отношении нозокомиальных изолятов.

В свете возрастающей проблемы устойчивости неферментирующих бактерий ко всем классам антибиотиков и отсутствия гарантированно активных в отношении этих патогенов препаратов, необходимо находить новые способы повышения активности АМП. Одним из таких подходов является продленная инфузия карбапенемов (справедливо для препаратов, стабильных в растворе). Так, например, при использовании дорипенема в ранее зарегистрированном режиме (500 мг три раза в сутки, инфузия − 1 ч) целевые показатели фармакокинетики/фармакодинамики (ФК/ФД) достигаются для штаммов синегнойной палочки с минимальной подавляющей концентрацией (МПК) дорипенема 1 мг/л. При назначении дорипенема в режиме продленной инфузии (500 мг три раза в сутки, инфузия − 4 ч) данное условие выполняется уже для штаммов с МПК 4 мг/л. Увеличение дозы дорипенема в сочетании с продленной инфузией (1000 мг три раза в сутки, инфузия − 4 ч) делает возможным воздействие на изоляты с МПК до 8 мг/л [6,7]. В результате, согласно данным исследования SMART-Россия, доля потенциально чувствительных штаммов градиентно возрастает с 15,5 до 36,3 и 44,1%, соответственно.

Выбор АМП для стартовой эмпирической терапии осложненных ИАИ

Наряду с хирургическим вмешательством, направленным на радикальное удаление источника инфекции или его адекватное дренирование, ранняя стартовая эффективная АБТ является неотъемлемым условием успешного лечения пациентов с осложненными хирургическими инфекциями. При этом этиологическая направленность АБТ остается основополагающим принципом рационального использования АМП. Иными словами, спектр препарата (или комбинации препаратов) для стартовой эмпирической терапии должен включать абсолютное большинство типичных возбудителей инфекции в данной анатомической области. Неотъемлемым условием сегодняшнего дня является и способность АМП к преодолению присутствующих механизмов устойчивости возбудителей.

В 2005 году стали доступны первые результаты глобальной программы SMART, свидетельствующие о реальной серьезности проблемы, связанной со способностью к продукции БЛРС энтеробактериями, в том числе при внебольничных инфекциях. Так, при исследовании 3134 штаммов грамотрицательных микроорганизмов, полученных в 40 центрах 17 стран в 2002 г. (82% которых было представлено энтеробактериями), продукция БЛРС была выявлена у 7% изолятов *E. coli*, 13% − *K. pneumoniae* и 18% − *Enterobacter* spp., что делало их устойчивыми не только к ЦС и ингибиторозащищенным аминопенициллинам (ИЗП), но ассоциировано и к ФХ и АГ [2]. При исследовании 4711 и 3030 штаммов, собранных в 76 и 43 центрах 13 и 31 страны по всему миру в 2005 и 2008 гг., соответственно, продукция БЛРС среди *E. coli* и *K. pneumoniae* составила уже около 12 и 18%, соответственно [8,9]. В целом, более поздние сообщения из отдельных регионов подтверждали стойкую тенденцию к росту частоты продукции БЛРС энтеробактериями с усугублением негативной ситуации в станах Южно-африканского и Азиатско-тихоокеанского регионов [3,10].

Согласно цитируемым выше данным, основными возбудителями осложненных ИАИ в России среди грамотрицательных микроорганизмов являются энтеробактерии. Устойчивость внебольничных штаммов к АГ, ФХ и ЦС III-IV составила более 15%, а для ИЗП − более 25%, что не позволяет проводить эмпирическую терапию указанными классами антибиотиков всем пациентам [11]. Устойчивость нозокомиальных штаммов энтеробактерий к этим же АМП составила от 49,3% до 62,0%, соответственно, что делает полностью неадекватным их эмпирическое использование при развитии

ТАБЛИЦА 2. Чувствительность нозокомиальных штаммов энтеробактерий к АМП

АМП	Чувствительность, %		
	Все	БЛРС+	БЛРС-
Амикацин	72,6	53,9	98,8
Амоксициллин/клавуланат	38,0	13,2	73,2
Ампициллин	17,8	0,4	42,6
Цефепим	46,9	10,9	97,4
Цефотаксим	39,9	2,1	92,7
Цефтазидим	45,1	8,1	96,8
Ципрофлоксацин	50,7	23,2	89,2
Дорипенем	99,1	98,5	100,0
Эртапенем	94,0	91,2	98,8
Гентамицин	47,6	19,0	87,7
Имипенем	96,5	94,7	97,7
Левофлоксацин	53,6	29,8	89,0
Меропенем	100	100	100
Пиперациллин/тазобактам	61,1	39,9	90,9
Тигециклин	89,8	86,3	94,6
Ко-тримоксазол	53,5	37,2	77,2

осложненных ИАИ в стационаре.

Наиболее активными в отношении всех энтеробактерий антибиотиками (вне зависимости от факта выработки БЛРС и условий развития инфекции) были карбапенемы, а также тигециклин. Применение эртапенема более предпочтительно при внебольничных перитонитах в свете меньшей этиологической значимости неферментирующих бактерий, в то время как карбапенемы второй группы (дорипенем, имипенем, меропенем) следует зарезервировать для нозокомиальных ИАИ с высокой вероятностью присутствия в качестве возбудителей синегнойной палочки и ацинетобактера.

Поскольку среди нозокомиальных штаммов грамотрицательных неферментирующих возбудителей была достаточно широко распространена устойчивость ко всем классам АМП, конкретные рекомендации по терапии таких инфекций могут быть предложены только на уровне отделения/стационара с учетом локальных данных по чувствительности указанных микроорганизмов. Единственным препаратом с высокой (более 90%) активностью в отношении протестированных штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp*. был полимиксин Е. Однако, несмотря на высокую активность *in vitro*, широко использовать полимиксин для монотерапии ИАИ не представляется возможным ввиду его недостаточно высокой клинической эффективности и определенных проблем с профилем безопасности [12].

Стратификация пациентов по факторам риска присутствия резистентных возбудителей как механизм повышения эффективности стартовой эмпирической АБТ

С учетом современных реалий широкого распространения поли- и экстремально резистентных возбудителей с особой остротой встает вопрос выбора адекватной эмпирической АБТ не только тяжелых жизнеугрожающих инфекций нозокомиального происхождения, но и внебольничных инфекций. В данном аспекте целесообразным представляется стратификация пациентов на группы по факторам риска наличия полирезистентных микроорганизмов в качестве возбудителей инфекций. Такой подход позволяет более достоверно оценить риски, связанные с устойчивостью патогенов, и с самого начала сделать выбор в пользу препаратов, способных преодолеть основные механизмы резистентности, снизив тем самым риск терапевтической неудачи. Ключевыми параметрами стратификации пациентов могут быть возраст, недавняя АБТ, предшествующий (текущий) контакт с системой здравоохранения (госпитализация, дневной стационар и стационар на дому, диализ и т.п.), а также наличие серьезной сопутствующей патологии [11].

К пациентам 1-го типа (минимальный риск присутствия резистентных возбудителей) можно отнести следующих:

- пациенты молодого возраста без серьезных сопутствующих заболеваний;
- отсутствие АБТ в предшествующие 90 дней;
- не было предшествующего контакта с системой здравоохранения.

Ко 2-му типу (с вероятным наличием резистентных возбудителей – БЛРС-продуцирующих энтеробактерий) можно отнести лиц со следующими характеристиками:

- пожилой возраст (старше 65 лет) и сопутствующая (в том числе множественная) патология;
- АБТ в анамнезе (в предшествующие 90 дней);
- наличие контакта с системой здравоохранения в анамнезе (госпитализация, дневной стационар и стационар на дому, диализ), но без инвазивных процедур.

У пациентов 3-го типа чрезвычайно высок риск выделения резистентных (БЛРС-продуцирующие энтеробактерии) и полирезистентных (*P. aeruginosa* и *A. baumannii*) возбудителей. К этой группе относятся:

- пациенты с тяжелой сопутствующей патологией (в том числе хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, нейтропения, СПИД и другие иммунодефициты);
- АБТ в анамнезе (в предшествующие 90 дней);
- текущая длительная госпитализация и/или инфекция, возникшая после инвазивных процедур в стационаре.

Предлагаемый подход к повышению адекватности эмпирической АБТ является универсальным для любой инфекционной патологии и согласуется с приведенными данными по чувствительности возбудителей осложненных ИАИ в России. Так, для пациентов 1-го типа в ряде регионов все еще может быть допустимым назначение ИЗП или классических комбинаций ФХ или ЦС III-IV с метронидазолом.

У пациентов 2-го типа существенно возрастает риск наличия БЛРС-продуцирующих энтеробактерий. В таком случае будет оптимальным выбор карбапенема без антисинегнойной активности (эртапенема) или тигециклина.

Наибольшую клиническую проблему могут представлять пациенты 3-го типа. Под термином “полирезистентные” возбудители, как правило, подразумевают не только БЛРС-продуцирующие энтеробактерии, но и неферментирующие грамотрицательные возбудители, такие как синегнойную палочку и ацинетобактер. Круг антимикробных препаратов, способных преодолеть уже возникшие механизмы резистентности неферментирующих возбудителей, крайне ограничен. Ключ к повышению адекватности эмпирической АБТ у таких пациентов лежит в плоскости знания локальных особенностей эпидемиологии устойчивости возбудителей и назначении карбапенемов в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии.

Дорипенем при интраабдоминальных инфекциях

Дорипенем* – это карбапенемный антибиотик, история клинического использования которого в России при-

*Оригинальный дорипенем зарегистрирован в Российской Федерации под торговым названием Дорипрекс

ближается к своему 10-летнему юбилею. По спектру активности и показаниям к применению он сходен с другими карбапенемами 2-й группы (имипенемом и меропенемом). Карбапенемы обладают выраженной активностью в отношении большинства возможных возбудителей тяжелых ИАИ, что наряду со способностью создавать высокие концентрации в тканях желудочно-кишечного тракта и перитонеальной жидкости определяет перспективы их применения для лечения инфекций этой локализации. Целесообразность назначения АМП, обладающих максимальной активностью в отношении всех вероятных возбудителей тяжелых осложненных ИАИ, уже на первом этапе лечения определяется тем, что при неадекватной стартовой терапии летальность среди таких больных увеличивается в несколько раз, а эскалация терапии после выделения возбудителя уже не влияет на прогноз [13]. По данным мета-анализа клинических исследований, монотерапия карбапенемами у больных с ИАИ по эффективности не уступала комбинированной терапии другими антибиотиками [14].

В проспективном многоцентровом исследовании сравнивали эффективность дорипенема или меропенема у 476 пациентов с осложненными ИАИ. Через 9 дней после начала лечения пациентов разрешалось перевести на последующий пероральный прием амоксициллина/клавуланата. Частота клинического излечения через 21-60 дней после завершения терапии достоверно не отличалась и составила 85,9 и 85,3% в группах дорипенема и меропенема, соответственно. Частота эрадикации основных возбудителей также была сопоставимой в двух группах. Авторы отмечают и сходный благоприятный профиль безопасности обоих препаратов [15].

В аналогичном исследовании 486 пациентов с осложненными ИАИ были рандомизированы на две группы и получали дорипенем или меропенем. Как и в предыдущем исследовании дорипенем был сопоставим с меропенемом по клинической и микробиологической эффективности, которую оценивали через 7-14 и 28-42 дня после завершения АБТ. Профиль безопасности обоих препаратов также был сходным [16].

В недавно завершившихся исследованиях эффективность дорипенема была продемонстрирована и в лечении инфекций желчевыводящих путей. В первом исследовании эффективность дорипенема изучали у 119 больных со среднетяжелым или тяжелым острым холангитом и/или холециститом. Частота ответа на лечение в целом составила 92,4% (95,0, 93,2 и 80,0% у пациентов с холангитом, холециститом и холангитом, осложнившимся холециститом, соответственно). Бактериологическая эффективность также была высокой и составила 87,0, 100,0 и 85,7%, соответственно [17]. Те же авторы провели рандомизированное контролируемое исследование с целью сравнения эффективности и безопасности дорипенема и имипенема у 127 пациентов с инфекциями желчевыводящих путей, нуждавшихся в дренировании желчного пузыря. Клиническая эффективность двух препаратов при этом была сравнимо высокой (93,1 и 93,8%, соответственно) [18].

Важной особенностью дорипенема, как представителя карбапенемов 2-й группы, является его высокая активность против неферментирующих бактерий, являющихся, исходя из вышеприведенных данных, значимыми возбудителями осложненных нозокомиальных ИАИ. По данным некоторых микробиологических исследований, дорипенем по сравнению с другими карбапенемами обладает более высокой активностью в отношении синегнойной палочки – его МПК в 2-4 и 4-8 раз ниже таковых меропенема и имипенема, соответственно [19].

P. aeruginosa относится к числу наиболее проблемных возбудителей внутрибольничных инфекций и часто характеризуется резистентностью к различным классам АМП. При этом высокая антисинегнойная активность дорипенема *in vitro* позволяет предположить и его высокую клиническую эффективность [20, 21]. Мета-анализ четырех рандомизированных контролируемых исследований с целью изучения клинической и микробиологической эффективности дорипенема в лечении инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, включал в том числе и два исследования у пациентов с осложненными ИАИ. Доля чувствительных к дорипенему штаммов возбудителя (МПК⩽2 мг/л) составила 94,7%, к имипенему (МПК⩽4 мг/л) – 74,1%, к меропенему (МПК⩽4 мг/л) – 100%, к пиперациллину/тазобактаму (МПК⩽64 мг/л) – 65,6%. Клиническая эффективность дорипенема и меропенема у пациентов с осложненными ИАИ была сопоставимой (78,7 и 74,3%, соответственно) [22].

В исследованиях показано, что применение дорипенема сопровождалось более низким риском селекции резистентных к карбапенемам штаммов *P. aeruginosa* [23]. При селекции же мутантных штаммов под действием дорипенема МПК возбудителя увеличивалась в меньшей степени, чем под действием других карбапенемов [24].

Жизнеугрожающие инфекции и проблема качества антибиотиков

При лечении пациентов с любыми, особенно жизнеугрожающими инфекциями врач должен быть уверен в том, что ожидаемые фармакодинамические характеристики антибиотика будут обеспечены надлежащим качеством препарата, напрямую влияющим и на его фармакокинетику. К сожалению, актуальной проблемой сегодняшнего дня является наличие на российском рынке огромного количества воспроизведенных копий лекарств (генериков), далеко не всегда отвечающих высоким стандартам качества, присущим оригинальным препаратам.

В России отсутствует аналог североамериканской “Оранжевой книги”, для внесения в которую информации по эквивалентности оригиналу производитель генериков должен предоставить исчерпывающую информацию. В идеале, вновь появившийся на рынке генерик должен характеризоваться как минимум фар-

мацевтической и биологической эквивалентностью с оригинальным препаратом, так как терапевтическую эквивалентность доказать крайне затруднительно [25]. Тем не менее, со времен оглашения сенсационных результатов хрестоматийного сравнительного исследования фармацевтической эквивалентности оригинального цефтриаксона и его копий, никаких законодательных барьеров на пути выхода генериков кустарного производства на российский рынок не воздвигнуто [26].

В одном из сравнительных исследований фармацевтического качества АМП, проведенного НИИ антимикробной химиотерапии Смоленского государственного медицинского университета, было показано, что время растворения оригинального меропенема составляет менее 5 мин, а время растворения одного из его "популярных" генериков колебалось от 30 мин до 3 часов и более. При этом в образцах генерика были обнаружены нерастворимые примеси, что особенно недопустимо для внутривенной формы препарата [27]. В другом сравнительном исследовании качества внутривенного оригинального азитромицина и его генериков были продемонстрированы несоответствие генериков требованиям ряда национальных фармакопей по количеству активного вещества и их замедленное растворение [28].

Еще более красноречивыми являются выводы отечественных исследователей о том, что повышение общего объема использования карбапенемов и преобладание их генериков коррелировало с достоверным ростом резистентности к ним *A. baumannii* и тенденцией к повышению атрибутивной летальности в ОРИТ ожогового центра [29].

Несомненно, качественные генерики АМП являются благом для институтов общественного здравоохранения в условиях ограниченного финансирования. Однако, немаловажным условием их широкого практического использования, особенно при лечении тяжелых инфекций, является наличие не только документированной биоэквивалентности оригинальным препаратам, но и доказательств сопоставимой клинической эффективности и переносимости.

Заключение

Подводя итог вышесказанному, с учетом национальных данных по чувствительности грамотрицательных возбудителей осложненных ИАИ к АМП, можно сделать вывод о следовании России в фарватере мировой тенденции стремительного роста резистентности микроорганизмов. В целях снижения темпов роста устойчивости возбудителей инфекций к антибиотикам глобально и на местах необходимо придерживаться принципов рационального использования этого класса лекарственных средств, что является неотъемлемой частью программ надзора за применением АМП [11]. Для решения текущей задачи повышения адекватности эмпирической терапии пациентов с осложненными ИАИ следует ориентироваться на локальные (или национальные) данные о чувствительности возбудителей к антибиотикам и широко использовать метод стратификации пациентов по факторам риска наличия резистентных возбудителей.

Следуя данной методологии, карбапенемы 2-й группы в целом и дорипенем в частности следует рекомендовать для стартовой эмпирической терапии пациентам 3-й группы с высоким риском наличия БЛРС-продуцентов и полирезистентных грамотрицательных возбудителей осложненных ИАИ. При этом наличие локальной микробиологической лаборатории и рутинная практика мониторинга эпидемиологии резистентности возбудителей будет стимулировать более широкое внедрение в рутинную практику деэскалационной терапии. Последняя, как известно, является действенным способом снижения селективного давления карбапенемов на микроорганизмы и сокращения затрат лечебных учреждений.

При лечении пациентов с тяжелыми, особенно жизнеугрожающими инфекциями следует помнить об отсутствии фармацевтической и биологической эквивалентности части генериков оригинальным препаратам, что теоретически может иметь негативные последствия для пациентов.

1. Carlet J, Bouhaja B, Blériot J, Dazza F. Infections péritonéales postopératoires. In: L'infection en réanimation. Régnier B., Brun-Buisson C. (éds). Masson, Paris, 1988; 126-138.
2. Chow JW, Satishchandran V, Snyder TA, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultative gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2002 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). Surg Infect 2005;6:439-48.
3. Sheng W, Badal RE, Hsueh P, et al. Distribution of extended-spectrum β-lactamases, AmpC β-lactamases, and carbapenemases among *Enterobacteriaceae* isolates causing intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region: results of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). Antimicrob Agents Chemother 2013;57:2981-8.
4. Голуб А.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. Антибактериальная терапия осложненных интраабдоминальных инфекций: от чего зависит успех? Клин микробиол антимикроб химиотер 2011;13:158-63.
5. Козлов Р.С., Голуб А.В., Дехнич А.В. и др. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей осложненных интраабдоминальных инфекций в России. Клин микробиол антимикроб химиотер 2015;17:227-34.
6. Samtani MN, Flamm R, Kaniga K, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic-model-guided doripenem dosing in critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:2360-4.
7. Van Wart SA, Andes DR, Ambrose PG, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling to support doripenem dose regimen optimization for critically ill patients. Diagn Microbiol Infect Dis 2009;63:409-14.
8. Hawser S, Hoban D, Bouchillon S, et al. Antimicrobial susceptibility of intra-abdominal gram-negative bacilli from Europe: SMART Europe 2008. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011;30:173-9.
9. Baquero F, Hsueh PR, Paterson DL, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2005 results from Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). Surg Infect 2009;10:99-104.
10. Brink AJ, Botha RF, Poswa X, et al, Antimicrobial susceptibility of gram-negative pathogens isolated from patients with complicated intra-abdominal infections in South African hospitals (SMART study 2004-2009): impact of the new carbapenem breakpoints. Surg Infect 2012;13:43-9.
11. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. Клин микробиол антимикроб химиотер 2011;13:322-34.
12. Kelesidis T, Falagas ME. The safety of polymyxin antibiotics. Expert Opin Drug Saf 2015;14:1687-701.
13. Montravers P, Gauzit R, Muller C, et al. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intra-abdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. Clin Infect Dis 1996;23:486-94.
14. Chang DC, Wilson SE. Meta-analysis of the clinical outcome of carbapenem monotherapy in the adjunctive treatment of intra-abdominal infections. Am J Surg 1997;174:284-90.
15. Lucasti C, Jasovich A, Umeh O, et al. Efficacy and tolerability of IV doripenem versus meropenem in adults with complicated intraabdominal infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. Clin Ther 2008;30:868–83.
16. Malafaia O, Umeh O, Jiang J. Doripenem versus meropenem for the treatment of

complicated intra-abdominal infections [Abstract No. L-1564b plus poster]. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2006; San Francisco, CA, USA; 2006.
17. Tazuma S, Igarashi Y, Inui K, et al. Clinical efficacy of i.v. doripenem, a new class of carbapenem, in patients with biliary tract infection: A multicenter trial. Hepatol Res 2011;41:340-9.
18. Tazuma S, Igarashi Y, Inui K, et al. Clinical efficacy of intravenous doripenem in patients with acute biliary tract infection: a multicenter, randomized, controlled trial with imipenem/cilastatin as comparator. J Gastroenterol 2015;50:221-9.
19. Nordmann P, Picazo JJ, Mutters R, et al. Comparative activity of carbapenem testing: the COMPACT study. J Antimicrob Chemother 2011;66:1070-8.
20. Fritsche TR, Stilwell MG, Jones RN. Antimicrobial activity of doripenem (S-4661): a global surveillance report (2003). Clin Microbiol Infect 2005;11:974-84.
21. Ge Y, Wikler MA, Sahm DF, et al. In vitro antimicrobial activity of doripenem, a new carbapenem. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:1384-96.
22. Jenkins SG, Fisher AC, Peterson JA, et al. Meta-analysis of doripenem vs comparators in patients with pseudomonas infections enrolled in four phase III efficacy and safety clinical trials. Curr Med Res Opin 2009;25:3029-36.
23. Sakyo S, Tomita H, Tanimoto K, et al. Potency of carbapenems for the prevention of carbapenem-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*: the high potency of a new carbapenem doripenem. J Antibiot (Tokyo) 2006;59:220-8.
24. Tanimoto K, Tomita H, Fujimoto S, et al. Fluoroquinolone enhances the mutation frequency for meropenem-selected carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, but use of the high-potency drug doripenem inhibits mutant formation. Antimicrob Agents Chemother 2008;52:3795-800.
25. Голуб А.В. Особенности фармацевтического рынка генериков в XXI веке: единство непохожих и что мы выбираем? Клин микробиол антимикроб химиотер 2009;11:335-40.
26. Ламберт П.А., Конвей Б.Р. Сравнение фармацевтического качества генерических препаратов цефтриаксона и Роцефина®. Клин микробиол антимикроб химиотер 2004;6:260-72.
27. Никулин А.А., Цюман Ю.П., Мартинович А.А. и др. Об адекватности замены генериками внутривенных форм оригинальных препаратов: нужны ли сравнительные исследования? Клин микробиол антимикроб химиотер 2010;12:31-40.
28. Мартинович А.А., Эйдельштейн М.В., Цюман Ю.П. и др. Азитромицин: сравнение качества инъекционных лекарственных форм оригинального препарата и его генериков. Клин микробиол антимикроб химиотер 2011;13:335-45.
29. Ортенберг Э.А., Шафеева Ю.Э., Кирушок Г.И. и др. Карбапенемы в многопрофильном стационаре: некоторые клинические и экономические аспекты. Клин микробиол антимикроб химиотер 2014;16:33-8.

Carbapenems in patients with complicated intra-abdominal infections: indications and a choice of agent

A.V. Golub, S.A. Rachina, A.A. Petrov

An article presents national data on antimicrobial resistance of gram-negative aerobic bacteria causing complicated intra-abdominal infections. In order to improve appropriateness of empiric antibiotic therapy, we need guidelines on the choice of antimicrobial agents taking into account patient stratification by risk factors for multidrug resistant pathogens. Results of clinical trials demonstrating efficacy of carabapenems, including doripenem, in complicated intra-abdominal infections management are described. A critical role of antibiotic quality issue in severe bacterial infections is also discussed.

Key words. *Intra-abdominal infections, peritonitis, antimicrobial resistance, carbapenems, doripenem, Enterobacteriaceae, P. aeruginosa.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (2), 13-19.

ЛЕКЦИЯ

Что мы еще должны знать о 3D-терапии?

Э.З. Бурневич[1,2], Е.Н. Никулкина[1], А.Л. Филатова[1], С.Е. Щаницына[1]

[1]Кафедра внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет), [2]ГКБ №24 ДЗ г. Москвы

Применение препаратов прямого противовирусного действия привело к значительному улучшению результатов лечения хронического гепатита С и позволяет достичь стойкого вирусологического ответа (СВО) у подавляющего большинства пациентов. Одним из вариантов высокоэффективной и безопасной схемы лечения HCV-инфекции является 3D-терапия (омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир) ± рибавирин, которая используется для лечения больных, инфицированных HCV 1 генотипа. В мета-анализе 25 когорт в реальной клинической практике более чем у 5000 больных, инфицированных HCV-1 и получавших 3D-терапию, продемонстрирована такая же высокая частота $СВО_{12}$, как в клинических исследованиях, в том числе у пациентов без цирроза печени и с циррозом печени. Более того, эффективность этой схемы противовирусной терапии не зависела от исходных мутаций, ассоциирующихся с резистентностью вируса. В связи с этим в обычной клинической практике анализ мутаций перед началом противовирусной терапии не требуется. Длительность 3D-терапии составляет 12 недель, однако в исследовании GARNET установлена высокая эффективность 8-недельного курса терапии у больных с HCV-1b инфекцией и фиброзом F0-F2 стадии (частота $СВО_{12}$ – 99%). 3D-терапия может применяться как у первичных больных хроническим гепатитом С, так и пациентов, не ответивших на предыдущую терапию пегилированным интерфероном-α/рибавирином. Результаты последних клинических исследований подтвердили безопасность и хорошую переносимость 3D-терапии.

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

Ключевые слова. *Противовирусная терапия, 3D-терапия, рибавирин, хронический гепатит С.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (2), 20-26.

Общее число инфицированных вирусом гепатита С (HCV) в мире достигает 130-150 миллионов, при этом ежегодно осложнения цирроза печени (ЦП) или формирование гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) выявляют у 500000 из них [1]. Профилактика развития ЦП и ГЦК сегодня является основной целью противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС) [2,3].

В последние несколько лет произошла смена парадигмы ПВТ: от использования комбинации пегилированного интерферона-α/рибавирина через присоединение к “двойной” ПВТ прямых противовирусных средств (боцепревира/телапревира/симепревира или софосбувира) практическая гепатология перешла на исключительное применение препаратов прямого противовирусного действия [4]. Большинство рекомендуемых в настоящее время схем являются многокомпонентными и представлены препаратами различных классов: ингибиторами NS3/4A-протеазы, ингибиторами NS5A-репликативного комплекса, нуклеозидными и ненуклеозидными ингибиторами NS5B-полимеразы. Одним из вариантов высокоэффективной и безопасной схемы лечения ХГС является 3D-терапия (омбитасвир/паритапревир/ритонавир + дасабувир) ± рибавирин, которая используется для лечения больных, инфицированных HCV 1 генотипа. При этом необходимо подчеркнуть, что HCV-1 является доминирующим

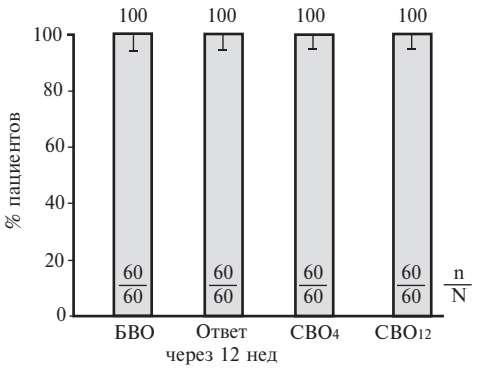


Рис. 1. Результаты исследования TURQUOISE-III. БВО - быстрый вирусологический ответ (через 4 недели после начала лечения), $СВО_4$ и $СВО_{12}$ - стойкий вирусологический ответ через 4 и 12 недель после завершения ПВТ

генотипом вируса как во всем мире, так и в Российской Федерации – на его долю приходится около 60% случаев HCV-инфекции [5].

В 2015 г. был представлен подробный обзор литературы, посвященный эффективности и безопасности 3D-терапии ± рибавирина [6]. В настоящее время программа клинических исследований по изучению эффективности и безопасности 3D-терапии дополнена результатами исследований MALACHITE-I, MALACHITE-II, TURQUOISE-III, TURQUOISE-I (часть 1b, часть 2), TOPAZ-I, TOPAZ-II, TOPAZ-VA, ONYX-I, ONYX-II, GARNET, GEODE-II, RUBY-I, RUBY-2, CORAL-I (часть 2), QUARTZ-1, GIFT–I, GIFT–II. Ожидаются данные продолжающихся исследований C_ASCENT, AGATE-1, QAQISH, GEODE-I и целого ряда других исследований. Также накоплен опыт масштабной реальной клинической практики с использованием 3D-терапии во всем мире. Формат данной статьи не позволяет осветить все имеющиеся новые сведения, поэтому авторы сконцентрируются на самых важных в практическом аспекте данных.

Исследование TURQUOISE-III

TURQUOISE-III – клиническое исследование IIIb фазы по оценке эффективности и безопасности 3D-терапии без рибавирина в течение 12 недель у 60 больных компенсированным ЦП, инфицированных HCV-1b: мужской пол – 62%, негроидная раса – 12%, средний возраст – 59,5 лет, не-CC-генотип ИЛ28В – 83%, средняя стартовая вирусная нагрузка – 6,56 $\log_{10}$, неэффективная предыдущая “двойная” ПВТ – 55%, средний исходный показатель ФиброСкана – 19 кПа [7]. У всех больных отмечено быстрое достижение авиремии к 4-й неделе лечения, которая сохранялась до конца терапии. Стойкий вирусологический ответ (СВО) через 4 и 12 недель после завершения ПВТ также был достигнут у всех пациентов (рис. 1).

Профиль безопасности 3D-терапии у больных компенсированным ЦП был благоприятным. Хотя частота нежелательных явлений (НЯ) составила 77%, большинство из них были легкими или умеренными. С частотой ⩾10% встречались слабость (22%), диарея (20%), головная боль (18%), артралгии (10%), головокружение (10%), бессонница (10%) и кожный зуд (10%). Важно подчеркнуть, что случаев декомпенсации ЦП не было. Зарегистрировано одно серьезное НЯ (2%): обморок на второй день лечения у больного с артериальной гипертонией, получавшего нисолдипин, лизиноприл и метопролол (доза нисолдипина перед началом ПВТ была уменьшена вдвое). ПВТ была прервана с 3-го по 8-й день, нисолдипин отменен. Лабораторные отклонения во время исследования включали в себя анемию (снижение концентрации гемоглобина до 80-100 г/л) у 2% пациентов, гипербилирубинемию (1,5-3 нормы) у 20%, увеличение активности АЛТ более 5 норм у 2%.

Таким образом, исследование TURQUOISE-III показало нецелесообразность применения рибавирина при назначении 3D-терапии больным компенсированным ЦП с HCV-1b. В настоящее время эти обновленные данные внесены в российскую инструкцию по применению данного препарата (см. ниже).

Объединенные данные по эффективности и безопасности 3D-терапии без рибавирина у больных с HCV-1b

Объединенные данные по опыту 3D-терапии без рибавирина у первичных больных и больных, не ответивших на предыдущую “двойную” терапию (521 пациент без ЦП и 60 больных с ЦП), в 5 регистрационных клинических исследованиях III фазы (PEARL-II, PEARL-III, TOPAZ-II, MALACHITE-I, TURQUOISE-III) свидетельствуют о высокой эффективности данной схемы при HCV-1b инфекции [8]. Так, у больных без ЦП частота СВО составила 99% (515/521) (рис. 2). Лечение оказалось неэффективным только у 6 пациентов, в том числе из-за вирусологической неэффективности во время лечения у 2 и рецидива HCV-инфекции у 1. Остальные пациенты отказались от дальнейшего участия в исследовании или выбыли из-под наблюдения. У

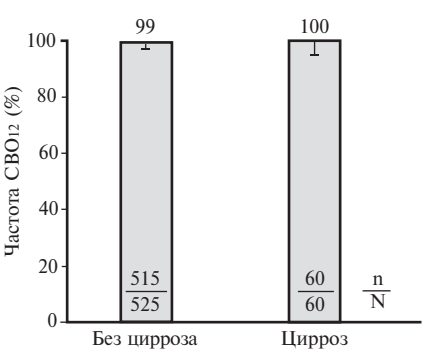


Рис. 2. Эффективность 3D-терапии без рибавирина у больных с HCV-1b (объединенные данные исследований PEARL-II, PEARL-III, TOPAZ-II, MALACHITE-I, TURQUOISE-III)

больных с ЦП частота СВО составила 100% (рис. 2).

Большинство НЯ было легкой или средней степени тяжести и чаще встречались у больных без ЦП. Серьезные НЯ отмечены у 8 (1,5%) из 521 больного без ЦП и у 1 (1,7%) из 60 больных с ЦП, однако связь с проводимым лечением предполагалась только у одного больного без ЦП (артрит) и у одного больного с ЦП (артериальная гипотензия). Случаев прекращения лечения из-за НЯ не было. У одного больного отмечено снижение уровня гемоглобина 2 степени. Более выраженные изменения лабораторных показателей встречались редко: у 2 больных наблюдалось обратимое повышение активности АЛТ 3 степени, у одного – увеличение содержания билирубина 3 степени. В обоих случаях лечение было продолжено и позволило достичь СВО.

Таким образом, 3D-терапия без рибавирина у пациентов с HCV-1b-инфекцией обеспечивает СВО в 99-100% случаев, в том числе на стадии компенсированного ЦП. Данный вариант лечения характеризуется хорошей переносимостью (низкой частотой НЯ и серьезных НЯ и, следовательно, низкой частотой преждевременного прекращения лечения).

Отсутствие влияния исходных мутаций, ассоциирующихся с резистентностью, на эффективность 3D-терапии ± рибавирина

Была проведена тщательная оценка значения исходных мутаций, ассоциирующихся с резистентностью, у больных, инфицированных HCV-1a и получавших 3D-терапию + рибавирин в исследованиях SAPPHIRE-II (n=214, неэффективная “двойная” ПВТ, без ЦП) и TURQUOISE-II (n=118, первичные больные и больные с неэффективной “двойной” ПВТ, компенсированный ЦП), и больных, инфицированных HCV-1b и получавших 3D-терапию без рибавирина в исследованиях PEARL-II (n=91, неэффективная “двойная” ПВТ, без ЦП) и TURQUOISE-III (n=60, первичные больные и больные с неэффективной “двойной” ПВТ, компенсированный ЦП) [9]. Из анализа исключали больных, не достигших СВО из-за невирусологической неэффективности. Определяли как общие “классовые” мутации в NS3-, NS5- и NS5B-регионах HCV, так и специфические мутации для омбитасвира, паритапревира и дасабувира.

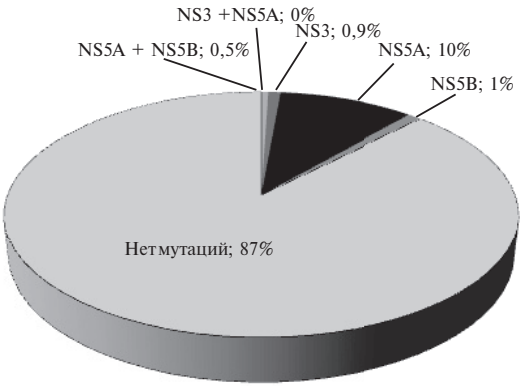


Рис. 3. Частота исходных мутаций резистентности при HCV-1a (объединенные данные исследований SAPPHIRE-II и TURQUOISE-I)

Частота мутаций, определяющих резистентность HCV-1a, составила 13% (рис. 3), однако эффективность 3D-терапии с рибавирином не зависела от наличия исходных мутаций в NS3-, NS5A- и NS5B-регионах HCV (рис. 4).

Частота полиморфизма в различных регионах вируса, определяющих резистентность, при инфицировании HCV-1b составила 43% (рис. 5). Поскольку частота СВО при HCV-1b инфекции в исследованиях PEARL-II и TURQUOISE-III составила почти 100%, то не было нужды дополнительно доказывать отсутствие влияния исходного полиморфизма различных регионов HCV на эффективность 3D-терапии.

Таким образом, при применении 3D-терапии у больных с HCV-1 инфекцией частота СВО не зависит от исходного полиморфизма вирусной популяции, а в обычной клинической практике анализ мутаций, ассоциирующихся с резистентностью вируса, до начала ПВТ не требуется.

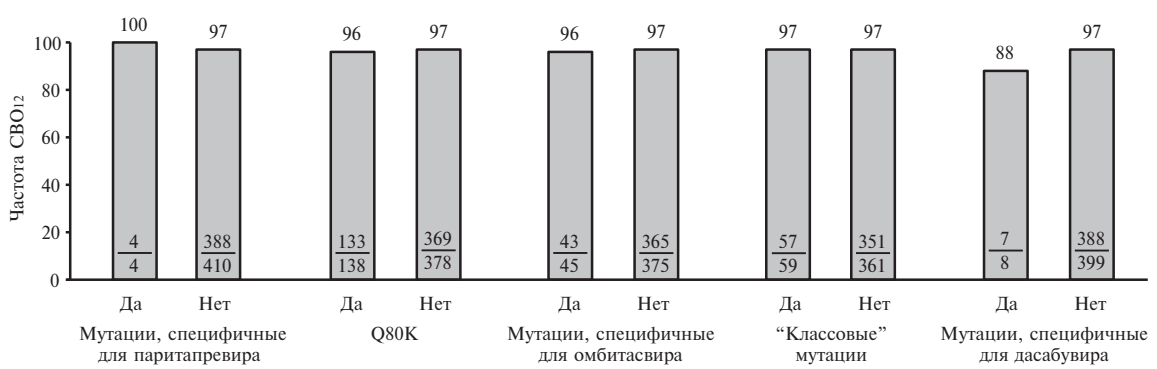


Рис. 4. Отсутствие влияния стартовых мутаций резистентности на результаты 3D-терапии в сочетании с рибавирином при HCV-1a (объединенные данные исследований SAPPHIRE-II и TURQUOISE-II)

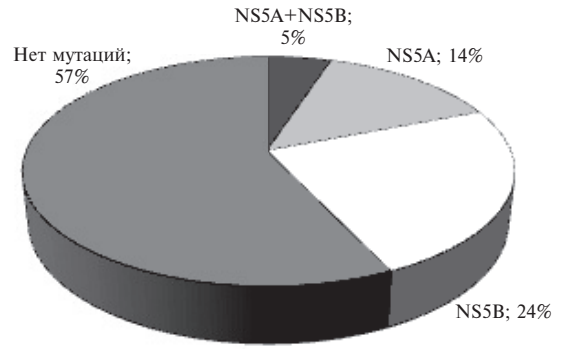


Рис. 5. Частота исходных мутаций резистентности при HCV-1b (объединенные данные исследований SAPPHIRE-II и TURQUOISE-I)

Исследования TOPAZ-I и TOPAZ-II

Основной целью исследований IIIb фазы TOPAZ-I и TOPAZ-II была оценка влияния $СВО_{12}$ на долгосрочные исходы (общая смертность, "печеночная" смертность, частота декомпенсации функции печени, трансплантация печени и развитие ГЦК) в течение 5 лет после применения 3D-терапии ± рибавирина, вторичной целью – оценка частоты $СВО_{12}$ и безопасности лечения [10].

В исследование TOPAZ-1 были включены 1650 больных с HCV-1 в 187 центрах 27 стран, в исследование TOPAZ-2 – 600 больных в 46 центрах США: 53% – мужчины, 93% – европеоиды, 88% – возраст <65 лет, 20% – ИМТ ⩾30 кг/м^2, 48% – HCV-1b, 16% – компенсированный ЦП, 77% – не-CC генотип ИЛ28В, 45% – опыт неэффективной "двойной" ПВТ, 1% – альбумин <35 г/л, 3% – тромбоциты <90 × 10^9/л.

Общая частота СВО в данных исследованиях оказалась такой же высокой, как и в других исследованиях III фазы и составила 97% (рис. 6). НЯ отмечались у 71% пациентов и в большинстве случаев были легкими или умеренными. С частотой ⩾10% встречались слабость (23%), головная боль (17%), тошнота (13%), кожный зуд (12%), бессонница (11%). Из-за НЯ лечение было прекращено досрочно у 12 (0,5%) больных. Серьезные НЯ наблюдались у 63 (3%) больных, однако только у 7 пациентов их связывали с проводимым лечением, в том числе у 4 – с межлекарственными взаимодействиями (нарушение психического статуса у больного, получавшего триазолам, алпразолам и трамадол, острое почечное повреждение с преренальной азотемией у больного, получавшего эналаприл, ощущение сердцебиения и отеки ног у больного, получавшего лацидипин, гиперкортицизм с гиперкалиемией и мышечной слабостью у больной, получавшей будесонид). Шестнадцать (0,7%) пациентов погибли, в том числе один – от декомпенсации ЦП с полиорганной недостаточностью после аспирационной пневмонии и 15 – от причин, не связанных с патологией печени. Случаев выраженной анемии не зарегистрировали. Увеличение уровней билирубина и аминотрансфераз 4 степени отмечено у 4 (<0,1%) пациентов, в том числе у одного больного в рамках декомпенсации ЦП, у другого больного с ЦП – в рамках поздно диагностированного метастатического рака поджелудочной железы.

Долгосрочные исходы анализировали у 2211 больных. Длительность наблюдения после завершения ПВТ составляла 12 недель у 98% пациентов, 24 недели – у 96%, 52 недели – у 78% и 104 недели – у 13%. В целом зарегистрировали 26 (1%) неблагоприятных событий, 16 из которых не были связаны с патологией печени (15 летальных исходов и один случай острого почечного повреждения), а 10 (0,6%) – связаны с поражением печени: 1 летальный исход (аспирационная пневмония с последующей полиорганной недостаточностью), 5 случаев ГЦК у больных с F3-F4 стадиями фиброза, 4 случая декомпенсации функции печени (1% среди больных ЦП).

Лечение было прекращено досрочно у 35 пациентов, в том числе у 12 – из-за одного или нескольких НЯ (периферические отеки, перитонит, кожная сыпь, асцит, эритема, печеночная энцефалопатия, варикозное расширение вен пищевода, слабость, нарушение самочувствия, парез кишечника, печеночная недостаточность, гепаторенальный синдром, гиперкортицизм, психомоторные нарушения, гипербилирубинемия, лейкоцитоз, нарушение сна, боль в грудной клетке, тошнота/рвота, парестезии, пневмония, тахикардия, тахипноэ), у остальных – по другим причинам.

Таким образом, 3D-терапия ± рибавирин характеризовалась высокой эффективностью (97%), не зависевшей от стадии фиброза, и хорошей безопасностью. Частота серьезных НЯ составила 0,3% (4 из 7 НЯ были связаны с межлекарственными взаимодействиями), декомпенсации ЦП – 1% (среди больных с ЦП), частота ГЦК – 0,2%, печеночных исходов – 0,2%, "печеночной смерти" – <0,1%. Следует отметить, что частота декомпенсации ЦП при естественном течении болезни составляет 6% в год.

Крайне интересны данные по динамике фиброза у больных при долгосрочном наблюдении после заверше-

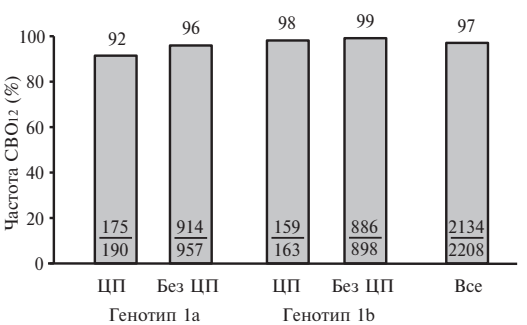


Рис. 6. Частота стойкого вирусологического ответа через 12 недель наблюдения в исследованиях TOPAZ-I и TOPAZ-II.
Вирусологическая неэффективность отмечена у 41 больного (1,9%): 1a без ЦП – 27 (2,8%), 1a и ЦП – 7 (3,7%), 1b без ЦП – 5 (0,6%), 1b и ЦП – 1 (0,6%)

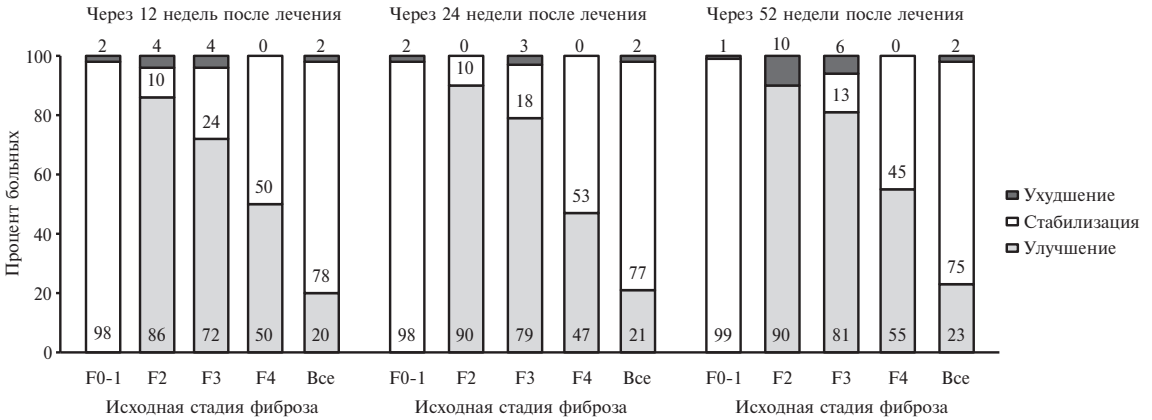


Рис. 7. Динамика показателей ФиброСкана на этапах наблюдения после завершения 3D-терапии ± рибавирин в исследованиях TOPAZ-I и TOPAZ-II

ТАБЛИЦА 1. Частота СВО в разных группах больным по данным мета-анализа результатов применения 3D-терапии ± рибавирина в обычной клинической практике

Генотип HCV	Частота $СВО_{12}$ (%)	95% ДИ
Генотип 1		
Без цирроза	98,0	96,6-99,1
Цирроз	97,0	94,7-98,8
1a		
Без цирроза	96,5	91,8-99,5
Цирроз	93,9	89,6-97,3
1b		
Без цирроза	98,9	96,9-100
Цирроз	98,0	96,4-99,1

ния ПВТ. Через 24 недели после лечения эластография печени (ФиброСкан) была проведена у 1156 (72%) больных, достигших $СВО_{12}$, а через 52 недели – у 931 (58%) (рис. 7). У больных с F0-F1 стадией фиброза нарастания его выявлено не было, а у пациентов с F2-F4 стадией отмечена четкая положительная динамика [11].

Реальная клиническая практика

В настоящее время накоплен большой опыт применения 3D-терапии в обычной клинической практике. Результаты мета-анализа 25 исследований у 5158 больных (ЦП – 63%, предыдущая неэффективная "двойная" ПВТ – 12%, хроническая болезнь почек 4 и 5 стадии – 1,3%) показали, что эффективность данного варианта лечения в клинической практике такая же высокая, как и в клинических исследованиях (табл. 1) [12].

Рекомендации по клиническому применению 3D-терапии

В настоящее время 3D-терапия используется в Российской Федерации в соответствии с действующей инструкцией по применению (табл. 2), однако в ближайшее время возможно включение в нее 8-недельного курса 3D-терапии у больных с HCV-1b инфекцией и фиброзом F0-F2 стадии на основании результатов клинического исследования GARNET.

Целью этого исследования было изучения эффективности и безопасности 8-недельной 3D-терапии без рибавирина у первичных больных без ЦП: женщины – 57%, европеоиды – 96%, средний возраст – 53 года, HCV-1b – 98%, не-CC генотип ИЛ28В – 68%, HCV RNA $<6 \times 10^6$ МЕ/мл – 93%, F0-F2 стадия фиброза – 91%, F3 стадия – 9% [13]. Предпосылкой для проведения этого исследования послужила очень высокая частота СВО (100%) у больных ХГС, инфицированных HCV-1b, которая не зависела от наличия ЦП [14,15], а также результаты одного исследования IIb фазы, в котором эффективность 8-недельного курса 3D-терапии с рибавирином составила 96% [16]. Частота СВО в исследовании GARNET оказалась высокой и достигла

ТАБЛИЦА 2. Российская инструкция по применению 3D ± рибавирина

	Лекарственные препараты*	Продолжительность
HCV-1a		
без цирроза печени	Викейра Пак + рибавирин**	12 недель
цирроз печени***	Викейра Пак + рибавирин**	24 недели****
HCV-1b		
без цирроза печени	Викейра Пак	12 недель
цирроз печени***	Викейра Пак	12 недель

Примечания: *рекомендуется следовать режиму дозирования для HCV-1a у больных с неизвестным подтипом генотипа 1 или генотипом 1 смешанного типа; ** рекомендуемая доза рибавирина основывается на массе тела пациента: 1000 мг в день для пациентов с массой тела <75 кг и 1200 мг для пациентов с массой тела >75 кг, разделенная на 2 приема в день с едой; *** с компенсированным циррозом, класс А по Child-Pugh (применение режима 3D ± рибавирин противопоказано при декомпенсированном циррозе печени; Child-Pugh классы В и С); ****схема применения 3D-терапии в комбинации с рибавирином в течение 12 недель может быть рассмотрена для некоторых пациентов на основе предшествующей терапии

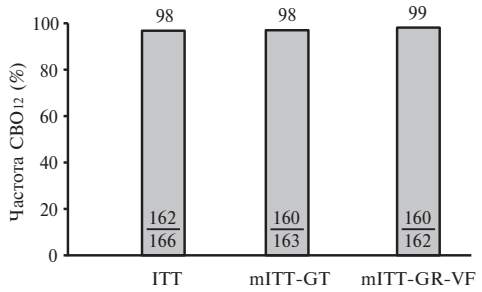


Рис. 8. Эффективность 3D-терапии без рибавирина в течение 8 недель в исследовании GARNET. ITT – выборка intention-to-treat, mITT-GT – модифицированная выборка ITT с исключением трех больных с генотипом не-1b, mITT-GT-VF – модифицированная выборка ITT с исключением трех больных с генотипом не-1b (1a, 1d, 6) и одного больного с невирусологической неэффективностью

99% (рис. 8). При анализе прогностических факторов оказалось, что только F3 стадия фиброза ассоциировалась с риском рецидива (рис. 9).

НЯ встречались в целом у 67% пациентов, однако лечение было прекращено досрочно через 45 дней только у 1 (0,6%) больного (повышение уровня билирубина 3 степени). С частотой ⩾5% наблюдались головная боль (21%), слабость (17%), назофарингит (8%), кожный зуд (8%) и тошнота (6%). Значительное увеличение активности аминотрансфераз выявили у 1 (0,6%) больного, уровня билирубина – у 1 (0,6%). Серьезные НЯ зарегистрировали у 2 (1%) пациентов.

Таким образом, у больных с HCV-1b и F0-F2 стадией фиброза возможно проведение высокоэффективной 3D-терапии без рибавирина в течение 8 недель.

Заключение

Таким образом, по эффективности и безопасности 3D-терапия (12 недель) по-прежнему остается оптимальной схемой лечения HCV-1 инфекции как у первичных больных хроническим гепатитом С, так и пациентов, не ответивших на предыдущую “двойную” ПВТ, в том числе на стадии компенсированного ЦП. У ранее не получавших лечение больных с HCV-1b и F0-F2 стадией фиброза 3D-терапия без рибавирина в течение 8 недель обеспечивает такие же высокие показатели частоты СВО (99,3%), как и в течение 12 недель. Важно подчеркнуть, что при инфицировании HCV-1b не требуется дополнительное назначение рибавирина, в том числе на стадии компенсированного ЦП. Результаты 3D-терапии не зависят от исходного полиморфизма вирусной популяции. Долгосрочное наблюдение за больными, получавшими 3D-терапию, свидетельствует о положительной динамике фиброза печени. В настоящее время результаты клинических исследований дополняются большим опытом применения 3D-терапии в реальной клинической практике, который подтверждает высокую эффективность и безопасность этой схемы противовирусной терапии.

1. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/
2. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2016. J Hepatol 2017;66(1):153-94.
3. www.hcvguidelines.org
4. Asselah T, Boyer N, Saadoun D, et al. Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection: optimizing current IFN-free treatment and future perspectives. Liver Int 2016;36(Suppl. 1):47-57.
5. Чуланов В.П., Пименов Н.Н., Мамонова Н.А. и др. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра. Терапевтический архив 2015;11:5-10.
6. Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н., Щаницина С.Е. Омбитасвир + паритапревир/ритонавир и дасабувир ± рибавирин – оптимальная противовирусная терапия хронического гепатита С. Клин фармакол тер 2015;2:34-8.
7. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12weeks. J Hepatol 2016;64(2):301-7.
8. Welzel TM, Isakov V, Trinh R, et al. Efficacy and safety of ombitasvir, paritaprevir/ritonavir, and dasabuvir without ribavirin in patients with HCV genotype 1b with or without compensated cirrhosis: pooled analysis across 5 clinical trials. EASL, 2016, April 14-17, Barcelona.
9. Sarrazin C, Sulkowski MS, Krishnan P, et al. Effect of baseline resistance-associated variants on SVR with the 3D regimen plus RBV. EASL, 2016, April 14-17, Barcelona.
10. George J, Dieterich D, Weltman M, et al. Safety, efficacy, and clinical outcomes in hepatitis C virus genotype 1-infected patients receiving ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin in the TOPAZ-I and TOPAZ-II Trials. 26th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 2017, APASL, Feb 15-19.
11. George J, Dieterich D, Weltman M, et al. Long-term evaluation of liver stiffness and blood markers in hepatitis C virus genotype 1-infected patients receiving ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin: interim results from TOPAZ-I and TOPAZ-II – from Jules: TREAT EARLY 26th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver, 2017, APASL, Feb 15-19.
12. Wedemeyer H, Craxi A, Zuckerman E, et al. Meta-analysis of the real-world effectiveness of ombitasvir/paritaprevir ritonavir ± dasabuvir ± ribavirin in patients with HCV genotype 1 or 4 infection. EASL Paris Special Meeting, Roadmap for a Cure, Sept 23-24, 2016.
13. Welzel TM, Zeuzem S, Dumas EO, et al. GARNET: high SVR rates following 8-week treatment with ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir in patients with HCV genotype 1b infection. EASL Special Conference, 23-24 September, 2016, Paris, France.
14. Andreone P, Colombo MG, Enejosa JV, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. Gastroenterology 2014;147(2):359-65.
15. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV

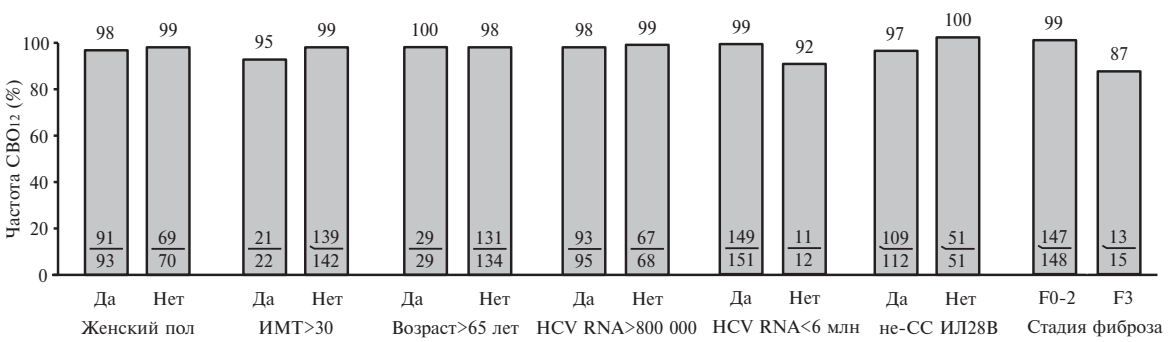


Рис. 9. Влияние прогностических факторов на эффективность 3D-терапии без рибавирина в исследовании GARNET

genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. J Hepatol 2016;64(2):301-7.
16. Kowdley KV, Lawitz E, Poordad F, et al. Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. N Engl J Med 2014;370(3):222-32.

What should we know more about 3D-therapy?

E.Z. Burnevich, E.N. Nikulkina, A.L. Filatova, S.E. Shchanitcyna

Direct acting antivirals improved significantly the efficacy and safety of treatment for chronic hepatitis C and result in sustained virological response in the majority of patients with HCV-infection. 3D-therapy (ombitasvir/paritaprevir/ribavirin + dasabuvir) is one of the effective antiviral regimens of treatment in patients with HCV genotype 1 infection. According to meta-analysis of 25 studies in real life clinical practice, the average rate of sustained virological response in more than 5000 patients with HCV genotype 1 infection who were treated with 3D-therapy was comparable to that in the clinical trials. The rate of sustained virological response was high both in patients with and without cirrhosis. Furthermore, the efficacy of treatment did not depend on the presence of baseline resistance mutations. The standard duration of 3D-therapy is 12 weeks. However, the GARNET study showed the high efficacy of 8-week treatment in patients with HCV genotype 1b infection and F0-F2 fibrosis. In this study, sustained virological response was achieved in 98% of patients. 3D-therapy can be used both in primary and treatment-experienced patients with chronic HCV-infection. The recent trials also confirmed a favorable safety profile of 3D-therapy.

Keywords. *Antiviral treatment. 3D-therapy, ribavirin, chronic hepatitis C.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (2), 20-26.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Распространенность и клинические проявления болезни Фабри у диализных пациентов

С.В. Моисеев[1,3], Л.С. Намазова-Баранова[2], К.В. Савостьянов[2], А.С. Моисеев[3], В.В. Фомин[1]

[1] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет),
[2] Национальный научно-практический центр здоровья детей Минздрава Российской Федерации,
[3] Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Цель. Анализ распространенности и клинических проявлений болезни Фабри, диагностированной при скрининге, среди пациентов, получающих почечную заместительную терапию.

Материал и методы. Скрининг болезни Фабри в диализных отделениях проводили путем определения активности α-галактозидазы А методом тандемной масс-спектрометрии в высушенных каплях крови. Диагноз подтверждали с помощью молекулярно-генетического исследования.

Результаты. В различных регионах Российской Федерации в диализных отделениях были обследованы 5572 взрослых пациента, в том числе 3551 мужчина и 2021 женщина. Диагноз болезни Фабри был установлен у 20 (0,36%) диализных пациентов, в том числе у 19 мужчин и 1 женщины в возрасте от 28 до 58 лет (медиана – 43 года). У 6 (30,0%) больных заболевание почек было диагностировано на стадии терминальной хронической почечной недостаточности, в то время как у остальных пациентов лечение гемодиализом было начато через 3-13 лет после появления протеинурии (медиана 4 года). У подавляющего большинства пациентов почечная заместительная терапия была назначена в возрасте от 20 до 49 лет. У 16 (80,0%) из 20 пациентов имелись "классические" симптомы болезни Фабри, в том числе нейропатическая боль у 16, ангиокератомы у 7 и гипогидроз/ангидроз у 16, которые отмечались с детского возраста. У всех 20 больных при эхокардиографии определялась гипертрофия миокарда, а 8 (40,0%) пациентов перенесли ишемический инсульт. Один из них умер от повторного острого нарушения кровообращения.

Заключение. У большинства диализных пациентов с болезнью Фабри, выявленной при скрининге, на протяжении многих лет отмечались типичные проявления болезни, поэтому для своевременной диагностики заболевания в первую очередь необходимо повышение информированности о нем нефрологов.

Ключевые слова. *Болезнь Фабри, скрининг, гемодиализ, трансплантация почки.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (2), 27-33.

Болезнь Фабри – это редкое наследственное заболевание, сцепленное с Х-хромосомой, которое характеризуется снижением активности лизосомального фермента α-галактозидазы А, нарушением обмена гликофосфолипидов и их накоплением в различных органах и тканях [1]. Отложение гликосфинголипидов в клубочках, мезангиальных и интерстициальных клетках почечной ткани и подоцитах, а также в канальцах, эндотелии и гладкомышечных клетках почечных артериол вызывает развитие гломерулосклероза и прогрессирующее ухудшение функции почек [2]. Частота и тяжесть нефропатии, как и других висцеральных проявлений болезни Фабри, увеличиваются с возрастом. У детей и подростков могут определяться микроальбуминурия или протеинурия, однако скорость клубочковой фильтрации (СКФ) практически всегда нормальная, в то время как после 40 лет частота хронической болезни почек (ХБП) 3-5 стадии у мужчин и женщин с болезнью Фабри достигает 45% и 20%, соответственно [3].

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

Типичные симптомы болезни Фабри, такие как нейропатическая боль, ангиокератомы, снижение/отсутствие потоотделения, желудочно-кишечные расстройства, появляются в детском и подростковом возрасте и предшествуют развитию нефропатии, однако несмотря на это заболевание долгое время остается нераспознанным вследствие низкой осведомленности врачей о редких болезнях [4]. Поздняя диагностика может быть обусловлена и объективными причинами, в частности отсутствием классических симптомов у пациента с "изолированным" поражением почек. Более широкая диагностика болезни Фабри возможна путем скрининга, который проводится в определенных группах "риска", в частности у диализных пациентов, больных с нефропатией неясного происхождения, гипертрофической кардиомиопатией или инсультом, развивающимся в молодом возрасте. Для скрининга у мужчин с предполагаемым диагнозом болезни Фабри определяют активность α-галактозидазы А в высушенных пятнах крови или лейкоцитах периферической крови. В случае ее снижения диагноз подтверждают путем молекулярного-генетического исследования. У женщин с болезнью Фабри активность α-галактозидазы А может оказаться нормальной, поэтому в таких случаях диагноз может быть установлен только на основании наличия мутации гена *GLA*, кодирующего синтез α-галактозидазы.

В Российской Федерации с 2014 года проводится скрининг болезни Фабри в отделениях гемодиализа. Целью исследования был анализ распространенности и клинических проявлений этого заболевания у пациентов, получающих почечную заместительную терапию.

Материал и методы

Скрининг болезни Фабри проводился путем определения активности □-галактозидазы А методом тандемной масс-спектрометрии с ионизацией распылением в высушенных каплях крови. Референсное значение составляло >1,89 мкмоль/литр/ч.

На молекулярно-генетическую диагностику поступали образцы мужчин и женщин со сниженной активностью α-галактозидазы А. Для проведения секвенирования по Сэнгеру вся исходная геномная ДНК подвергалась амплификации на оборудовании ProFlex™ PCR System (Thermo Fisher Scientific, США). Продукты амплификации секвенировали при помощи набора реактивов BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit производства компании Thermo Fisher Scientific (США) в соответствии с протоколами и рекомендациями производителя на оборудовании ABI 3500XL (Thermo Fisher Scientific, США). У всех пациентов методом прямого двунаправленного секвенирования были исследованы все кодирующие экзоны (1-7) с прилегающими интронными областями гена GLA. Исследование проводилось в лаборатории Национального научно-практического центра здоровья детей Минздрава РФ.

Статистическая гипотеза не тестировалась, поэтому проводили описательный статистический анализ. Для количественных переменных рассчитывали медиану, для качественных – частоту и 95% доверительный интервал (ДИ). Медианы количественных показателей сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Анализ проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 22.

Результаты

В различных регионах Российской Федерации в диализных отделениях были обследованы 5572 пациентов, в том числе 3551 мужчина и 2021 женщина. Мутации гена GLA были выявлены у 21 пациентов. У 2 из них диагноз болезни Фабри как причины поражения почек был отвергнут. У одного мужчины отсутствовали типичные клинические проявления заболевания, а активность α-галактозидазы А и содержание глоботриазилсфингозина (lyso-GL3) в высушенных каплях крови были нормальными, в то время как у одной женщины причиной хронической болезни почек были другие заболевания. Патогенная мутация гена GLA была также установлена у родного брата диализного пациента. При поступлении в клинику у него была диагностирована терминальная стадия хронической болезни почек и начато лечение программным гемодиализом. Таким образом, мы анализировали клинические проявления у 20 диализных пациентов с болезнью Фабри, в том числе 19 мужчин и 1 женщины в возрасте от 28 до 58 лет (медиана – 43 года) (табл. 1). У всех пациентов, включая женщину, диагноз болезни Фабри подтверждался снижением активности α-галактозидазы А, а у части – повышением содержания lyso-GL3 в высушенных каплях крови.

Распространенность болезни Фабри у диализных пациентов. Частота болезни Фабри, диагностированной при скрининге в диализных отделениях, составила 0,36% (95% ДИ 0,20; 0,52), в том числе 0,53% (0,29; 0,78) среди мужчин и 0,05% (0; 0,16) среди женщин. Среди мужчин самой высокой распространенность болезни Фабри была в возрастной группе 40-49 лет и самой низкой в возрастных группах 18-29 и 50-59 лет (рис. 1). Среди мужчин в возрасте 60 лет и старше случаев болезни

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с болезнью Фабри

№	Пол	Возраст, лет*	Мутация	Гипогидроз	Ангиокератомы	Акропарестезии	Инсульт
1	М	28	*c.818T>C*	+	-	+	-
2	М	28	*c.161T>C*	+	-	+	-
3	М	31	*c.644A>G*	-	-	-	-
4	М	31	*c.400T>A*	+	+	+	-
5	М	31	*c.786delG*	+	+	+	-
6	М	33	*c.658C>T*	+	-	+	+
7	Ж	37	*c.658C>T*	+	-	+	-
8	М	40	*c.1025G>A*	+	-	+	+
9	М	42	*c.508G>T*	+	-	+	-
10	М	42	*c.1197G>A*	+	+	+	+
11	М	43	*c.679C>T*	+	-	+	+
12	М	45	*c.612G>C*	+	+	+	+
13	М	45	*c.19G>T*	-	-	-	-
14	М	47	*c.161T>C*	+	-	+	-
15	М	49	*c.161T>C*	+	+	+	-
16	М	49	*c.547G>A*	+	+	+	+
17	М	54	*c.109G>T*	-	-	-	+
18	М	58	*c.166T>A*	+	+	+	+
19	М	53	*c.203C>T*	+	-	+	-
20	М	51	*c.982G>C*	-	-	-	-

Примечание: *на момент скрининга. М – мужчины, Ж – женщины

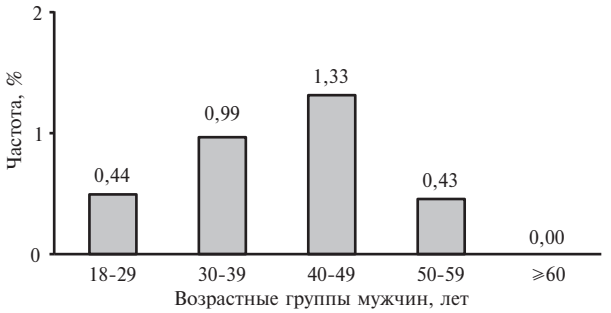


Рис. 1. Частота болезни Фабри в различных возрастных группах мужчин, получающих лечение гемодиализом

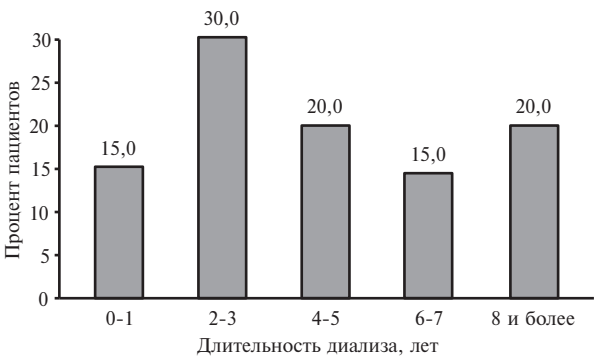


Рис. 2. Распредение пациентов по длительности лечения гемодиализом к моменту скрининга

Фабри не было.

Мутации гена GLA. У 20 пациентов были выявлены 18 мутаций гена GLA. Одна и та же мутация (*c.161T>C*) определялась только у 3 пациентов, включая двух братьев. Чаще всего встречались миссенс мутации (у 12; 60,0%), в результате которых измененный кодон начинает кодировать другую аминокислоту. Несколько реже определялись нонсенс-мутации (у 5; 25,0%), приводящие к появлению стоп-кодона и преждевременной терминации синтеза белка. Пять мутаций не были ранее описаны у пациентов с болезнью Фабри (*c.166T>A, c.508G>T, c.818T>C, c.109G>T, c.786delG*). Все они были патогенными по данным компьютерного анализа (Alamut® Visual).

Течение хронической болезни почек. На момент скрининга длительность лечения гемодиализом у пациентов с болезнью Фабри составляла от 0 до 13 лет (медиана – 4 года). У 13 (65,0%) пациентов длительность лечения гемодиализом составляла 3 года и более (рис. 2). Трем пациентам была выполнена трансплантация почки.

Первые признаки поражения почек были выявлены в возрасте от 15 до 57 лет (медиана – 33,5 года). У 6 (30,0%) из 20 больных заболевание почек было диагностировано на стадии терминальной хронической почечной недостаточности, в то время как у остальных пациентов лечение гемодиализом было начато через 3-13 лет после появления протеинурии (медиана 4 года). Возраст пациентов на момент начала лечения гемодиализом составлял от 15 до 56 лет (медиана – 40 лет). У подавляющего большинства пациентов почечная заместительная терапия была начата в возрасте от 20 до 49 лет (в основном от 30 до 39 лет; рис. 3). Медиана возраста пациентов к началу почечной заместительной терапии была сходной у пациентов с миссенс и нонсенс мутациями (41 и 39 лет, соответственно; рис. 4). Достоверной разницы этого показателя у пациентов, у которых имелись и отсутствовали ангиокератомы, также не выявили (43 и 34 года, соответственно).

У 7 пациентов данные о величине протеинурии до развития терминальной хронической почечной недостаточности отсутствовали. У 13 больных определялась протеинурия от 0,4 до 5,0 г/сут (медиана – 2,0 г/сут) при отсутствии гематурии и лейкоцитурии. У 9 (69,2%) из 13 пациентов максимальная протеинурия не превышала 2 г/сут. Только у 1 (7,8%) пациента она достигла нефротического уровня (5,0 г/сут), хотя признаки нефротического синдрома отсутствовали.

Клинические проявления болезни Фабри. У 16 (80,0%) из 20 пациентов имелись "классические" симптомы болезни Фабри, в том числе нейропатическая боль у 16 (80,0%), ангиокератомы у 7 (35,0%) и гипогидроз/ангидроз у 16 (80,0%). Все эти симптомы отмечались с детского возраста. Тем не менее, диагноз болезни Фабри до скрининга ни у кого из них не обсуждался. Только у 4 (20,0%) пациентов указанные проявления отсутствовали, однако диагноз не вызывал сомнения, учитывая результаты молекулярно-генетического исследования и снижение активности α-галактозидазы А, а также повышение содержания lyso-GL3 и/или наличие заболевания у родственников.

У всех 20 больных при эхокардиографии определялась гипертрофия миокарда. У 9 больных была выполнена магнитно-резонансная томография с контрастированием гадолинием, подтвердившая увеличение массы миокарда левого желудочка. Кроме того, у 4 (44,4%) из 9 пациентов определялись очаги позднего

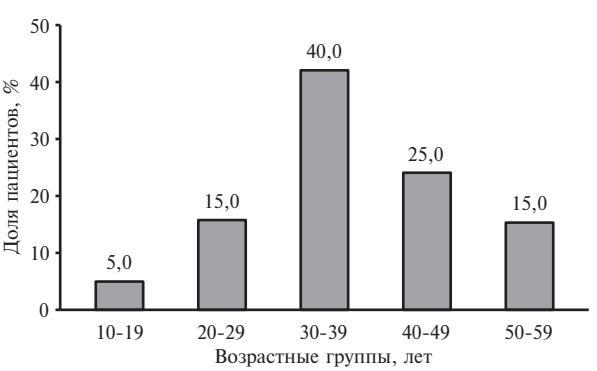


Рис. 3. Распределение пациентов по возрасту к началу лечения гемодиализом

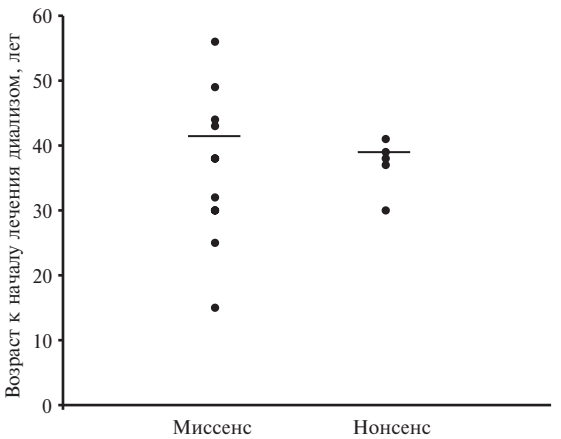


Рис. 4. Возраст к началу лечения гемодиализом у пациентов с различными типами мутаций гена GLA. Горизонтальная линия - медиана

накопления гадолиния, указывавшие на развитие интрамиокардиального фиброза. Восемь (40,0%) из 20 больных перенесли ишемический инсульт, в том числе повторный. Один из них умер от повторного острого нарушения кровообращения. При магнитно-резонансной томографии головного мозга у 11 (64,7%) из 17 пациентов определялись очаговые изменения в белом веществе головного мозга. Вортексная кератопатия была выявлена у 4 (44,4%) из 9 больных, осмотренных офтальмологом, а кисты в почках при ультразвуковом исследовании − у 8 (53,3%) из 15 пациентов.

Обсуждение

Распространенность болезни Фабри среди диализных пациентов составила в среднем 0,36%. Как и следовало ожидать, среди мужчин она была в 10 раз выше, чем среди женщин (0,53% и 0,05%, соответственно). Похожие результаты были получены в сходных исследованиях, выполненных в других странах. G. Linthorst и соавт. провели мета-анализ 20 скрининговых исследований, в 10 из которых обследовали как мужчин, так и женщин [5]. У мужчин, получавших лечение диализом, в целом частота болезни Фабри составила 0,33%, а у женщин − 0,10%. Указанные показатели соответствовали таковым в нашем исследовании. Хотя распространенность болезни Фабри в диализных отделениях оказалась относительно невысокой, тем не менее, проведение скрининга было оправданным, так как он позволил установить диагноз у значительного числа родственников диализных пациентов и своевременно назначить им ферментозаместительную терапию (ФЗТ) до развития необратимого поражения внутренних органов. Например, в одной семье было выявлено еще 5 случаев болезни Фабри, в том числе у детей.

При планировании семейного скрининга необходимо учитывать тип наследования, которое при болезни Фабри сцеплено с Х-хромосомой. Мужчина может получить Х-хромосому с мутантным геном только от своей матери и передает ее своим дочерям. Таким образом, у матери и дочерей мужчины с болезнью Фабри фактически всегда можно выявить патогенную мутацию гена GLA (исключая редкие случаи мутаций *de novo*), в то время как его сыновья, наоборот, всегда здоровы. При этом необходимо обследовать также всех родственников пациента по материнской линии. Указывает ли мутация гена GLA у женщины на наличие болезни? В прошлом тип наследования при болезни Фабри считали Х-рецессивным, а женщин − носительницами мутантного гена, однако сегодня эта точка зрения пересмотрена. Некоторые женщины с гетерозиготной мутацией гена GLA доживают до старческого возраста и не предъявляют каких-либо жалоб, характерных для болезни Фабри (например, мы выявили мутацию гена GLA у 80-летней бабушки пациента с классическим вариантом заболевания), тем не менее, у значительной части таких пациенток наблюдаются типичные клинические симптомы и поражение внутренних органов, однако они обычно появляются позднее и менее выражены, чем у мужчин [6]. В нашем исследовании болезнь Фабри в отделениях гемодиализа была диагностирована только у одной женщины − 38-летней пациентки, жаловавшейся на нейропатическую боль и снижение пототделения с детского возраста и находившейся на лечении гемодиализом в течение 7 лет. Диагноз подтверждался наличием нонсенс мутации гена *GLA* (*c.658C>T*), небольшим снижением активности α-галактозидазы А и повышением содержания lyso-GL3 в высушенных каплях крови. Такая же мутация была выявлена у 28-летней сестры пациентки, у которой отмечались сходные жалобы (нейропатическая боль и гипогидроз), а при обследовании определялись воронковидная кератопатия, характерная для болезни Фабри, и протеинурия около 3 г/сут. Диагноз поражения почек в рамках болезни Фабри был установлен при световой и электронной микроскопии почечного биоптата.

Подавляющее большинство пациентов с болезнью Фабри (80,0%) начинали лечение гемодиализом в возрасте от 20 до 49 лет и лишь в отдельных случаях − в возрасте от 50 до 59 лет. Сходные данные приводят и другие авторы [7]. Соответственно, скрининг болезни Фабри в диализных отделениях целесообразно проводить у мужчин молодого и среднего возраста (до 50 лет) [8]. Более чем у 80% диализных пациентов с болезнью Фабри, диагностированной в процессе скрининга, имелись классические проявления болезни, в том числе нейропатическая боль, ангиокератомы и/или снижение/отсутствие пототделения. Нейропатия характеризуется эпизодами жгучей боли в кистях и стопах, которая может возникать при лихорадке, физической нагрузке, стрессе и быстрых изменениях температуры окружающей среды. В некоторых случаях нейропатическая боль менее выражена, однако сохраняется практически постоянно, что вынуждает пациентов на протяжении многих лет регулярно принимать карбамазепин или габапентин. С возрастом акропарестезии могут умень-

шиться или полностью проходят, но не всегда. Причиной плохой переносимости жары является нарушение потоотделения, связанное с накоплением гликосфинголипидов в потовых железах. Другой классический симптом – ангиокератомы, которые представляют собой поверхностные ангиомы, локализующиеся на передней брюшной стенке, в частности внутри или вокруг пупка, в паховой области, на ягодицах, верхних конечностях, губах.

Указанные симптомы появлялись задолго до начала лечения гемодиализом. Медиана срока от первых симптомов до начала почечной заместительной терапии составила 23 года, а у некоторых пациентов он превышал 40 лет. Тем не менее, ни в одном случае диагноз болезни Фабри не обсуждался ни до, ни после начала лечения гемодиализом. Приведенные данные лишний раз подтверждают, что тщательный сбор анамнеза и осмотр пациента – это основной путь к правильному диагнозу болезни Фабри, а лабораторные методы чаще всего необходимы лишь для его подтверждения.

Еще один типичный симптом болезни Фабри, имеющий важное диагностическое значение, – это воронковидная (или вортексная) кератопатия (*cornea verticilata*) – коричнево-золотистые отложения в роговице в виде изогнутых линий при отсутствии других причин сходных изменений, например, приема амиодарона или гидроксихлорохина [9]. В нашем исследовании она была выявлена только у 40% больных. Этот показатель явно не соответствует истинной частоте воронковидной кератопатии при болезни Фабри, которая превышает 70% как у мужчин, так и женщин [10]. Низкая частота выявления поражения роговицы, вероятно, отражала отсутствие соответствующего опыта у офтальмологов, проводивших исследование по месту жительства пациентов.

Можно ли предсказать развитие терминальной стадии хронической болезни почек у пациентов с болезнью Фабри? Как указано выше, мутация *c.161T>C* гена была выявлена у 3 пациентов, получавших лечение гемодиализом, в том числе 2 братьев в возрасте 47 и 48 лет. Их мать и дед по материнской линии также получали лечение гемодиализом и умерли в возрасте 51 и 57 лет, соответственно. Таким образом, некоторые мутации гена *GLA*, по-видимому, могут ассоциироваться с "почечным" вариантом болезни Фабри. Однако предсказать течение болезни Фабри на основании результатов молекулярно-генетического исследования сложно. В нашем исследовании у 17 из 20 пациентов мутации гена *GLA* не повторялись, а определенная мутация в одной семье могла ассоциироваться с различными клиническими фенотипами заболевания. Более того, сегодня известно более 600 мутаций гена *GLA*, которые могут привести к развитию болезни Фабри [11], а количество новых мутаций постоянно увеличивается. Мы также выявили 5 мутаций гена *GLA*, которые не были описаны ранее. Их патогенность подтверждалась результатами компьютерного тестирования с помощью специальной программы Alamut® Visual. Многие мутации, ассоциировавшиеся с развитием болезни Фабри, были описаны у отдельных пациентов, что не позволяет оценить их связь с определенными проявлениями заболеваниями. В нашем исследовании у 60,0% пациентов определялись миссенс мутации, а у 25,0% – нонсенс мутации гена *GLA*. Возраст пациентов к началу лечения гемодиализом в этих двух группах существенно не отличался. Таким образом, тип мутации также не позволял предсказать более раннее начало почечной заместительной терапии и, соответственно, более тяжелое течение нефропатии.

Симптомом нефропатии у пациентов с болезнью Фабри была небольшая протеинурия, которая обычно не достигала нефротического уровня и не сопровождалась изменениями мочевого осадка и артериальной гипертонией. Бессимптомное течение поражения почек привело к тому, что у трети больных диагноз нефропатии был установлен на стадии терминальной хронической почечной недостаточности. В остальных случаях лечение гемодиализом было начато в течение в среднем 4 лет (от 3 до 13 лет) после выявления протеинурии. Появление протеинурии у пациента с болезнью Фабри имеет неблагоприятное прогностическое значение и ассоциируется со значительным увеличением темпа снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ). R.Schiffmann и соавт. изучали естественное течение нефропатии у 447 пациентов с болезнью Фабри, в том числе 279 мужчин и 168 женщин [12]. Средняя скорость снижения расчетной СКФ составила 2,93 мл/мин/1,73 м^2 в год у мужчин и 1,02 мл/мин/1,73 м^2 у женщин. У мужчин без протеинурии (<0,1 г/сут) этот показатель равнялся 1,6 мл/мин/1,73 м^2 в год, а при наличии протеинурии 0,1-1,0 г/сут и >1,0 г/сут он увеличился в среднем до 3,3 и 6,9 мл/мин/1,73 м^2, соответственно. Таким образом, при появлении протеинурии, особенно более 1,0 г/сут, терминальная стадия хронической болезни почек может быть достигнута в течение нескольких лет, что подтверждают и наши данные. Ускорение темпов прогрессирования хронической болезни почек отмечается также у пациентов со сниженной СКФ.

Возраст диализных пациентов с болезнью Фабри, диагностированной при скрининге, составлял от 28 до 58 лет. К этому возрасту у большинства пациентов отложение гликосфинголипидов отмечается не только в почках, но и в других органах, прежде всего сердце и головном мозге. Гипертрофия миокарда, характерная для болезни Фабри [13], была выявлена у всех обследованных пациентов, а очаговые изменения белого вещества головного мозга при МРТ – более чем у 60%. Более того, 40% больных перенесли ишемический инсульт, а один из них умер от повторного нарушения мозгового кровообращения. При МРТ сердца более чем у половины обследованных пациентов определялось позднее накопление гадолиния в миокарде, указывавшее на развитие интрамиокардиального фиброза.

Для лечения болезни Фабри на протяжении более 15 лет применяют рекомбинантные препараты α-галакто-

зидазы А – агалсидазу альфа (Реплагал) и агалсидазу бета (Фабразим), эффективность которых подтверждена результатами двойных слепых, плацебо-контролируемых и наблюдательных исследований [14]. У пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек ФЗТ проводят для уменьшения нейропатической боли и/или профилактики прогрессирования поражения сердца и головного мозга. Почечная заместительная терапия не может служить основанием для отказа в ФЗТ [15] и не является противопоказанием к лечению рекомбинантными препаратами α-галактозидазы А, так как их фармакокинетика не меняется у диализных пациентов [16,17].

Методом выбора почечной заместительной терапии у пациентов с болезнью Фабри 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]. Более того, эффективность ФЗТ в профилактике сердечно-сосудистых исходов может быть выше после трансплантации почки. В пользу этого свидетельствуют результаты исследования R.Mignani и соавт., которые изучали результаты ФЗТ в течение около 4 лет у 34 больных, получавших лечение гемодиализом или перенесших трансплантацию почки [20]. Индекс массы миокарда левого желудочка увеличился у диализных пациентов, но оставался стабильным после трансплантации почки. В нашей выборке 3 больных перенесли трансплантацию почки. Все они получают ФЗТ.

Результаты наблюдения обследованных нами пациентов с болезнью Фабри свидетельствуют о достаточно высокой их выживаемости на фоне лечения гемодиализом. Только 1 из 20 пациентов умер через 1 год после начала почечной заместительной терапии. В целом медиана длительности лечения диализом составила 4 года. При этом у двух третей больных длительность почечной заместительной терапии на момент скрининга достигала 3 лет и более, а у трети – 5 лет и более (максимально – 13 лет).

Наше исследование имеет определенные ограничения. Скрининг проводился путем определения активности – α-галактозидазы А, а молекулярно-генетическое исследование выполняли только при ее снижении. У женщин с болезнью Фабри активность фермента часто остается нормальной, поэтому частота заболевания у диализных пациенток была заниженной. Более перспективным методом скрининга у женщин является определение уровня lyso-GL3 в высушенных каплях крови [21]. Основное достоинство нашего исследования – обследование большого числа диализных пациентов во всех регионах России, которое позволяет судить о распространенности болезни Фабри среди пациентов, получающих лечение гемодиализом.

Заключение

Скрининг позволяет выявить болезнь Фабри примерно у 1 из 200 мужчин и у 1 из 2000 женщин, получающих лечение гемодиализом, а также своевременно установить диагноз у родственников пациентов. Скрининг целесообразно проводить у людей молодого и среднего возраста, так как в нашем исследовании возраст всех больных, у которых была диагностирована болезнь Фабри, не превышал 60 лет. У большинства диализных пациентов с болезнью Фабри имелись типичные проявления заболевания, в том числе нейропатическая боль, ангиокератомы и снижение/отсутствие потоотделения, т.е. диагноз можно было заподозрить клинически еще до развития терминальной стадии хронической болезни почек. Важное значение для более ранней диагностики болезни Фабри имеет анализ семейного анамнеза. Следует учитывать, что клинический фенотип заболевания у родственников пробанда может отличаться, поэтому необходимо обращать внимание на различные проявления, которые могут указывать на болезнь Фабри, такие как инсульт или внезапная смерть в молодом возрасте, “гипертрофическая кардиомиопатия”, кожная сыпь и т.п. При отсутствии признаков тяжелого и необратимого поражения головного мозга и сердца, например, деменции или хронической сердечной недостаточности IV функционального класса, диализным пациентам с болезнью Фабри показана ФЗТ с целью снижения риска сердечно-сосудистых исходов и уменьшения нейропатической боли.

1. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Моисеев С.В. и др. Диагностика и лечение болезни Фабри. Клин фармакол тер 2013;22(2):11-20.
2. Моисеев С.В., Фомин В.В., Новиков П.И. и др. Поражение почек при болезни Фабри: проблемы диагностики и показания к ферментозаместительной терапии. Клин фармакол тер 2015;25(4):63-69.
3. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, et al on behalf of the Fabry Registry. Nephropathy in males and females with Fabry disease: cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant 2008;23:1600–7.
4. Пулин А.А., Фомин В.В., Бровко М.Ю. и др. Трудности диагностики и лечения болезни Фабри. Клин фармакол тер 2014;24(2):62-8.
5. Linthorst G, Bouwman M, Wijburg F, et al. Screening for Fabry disease in high risk populations: a systematic review. J Med Genet 2010;47(4):217-22.
6. Arends M, Wanner C, Hughes D, et al. Characterization of classical and nonclassical Fabry disease: A multicenter study. J Am Soc Nephrol. 2016 Dec 15. pii: ASN.2016090964. [Epub ahead of print].
7. Thadhani R, Wolf M, West ML, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. Kidney Int 2002;61(1):249-55.
8. Terryn W, Cochat P, Froissart R, et al. Fabry nephropathy: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment by the European Renal Best Practice. Nephrol Dial Transplant 2013;28(3):505-17.
9. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, 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.
10. Sodi A, Ioannidis AS, Mehta A, et al. Ocular manifestations of Fabry's disease: data from the Fabry Outcome Survey. Br J Ophthalmol 2007;91(2):210-4.
11. van der Tol L, Smid BE, Poorthuis BJ, et al. A systematic review on screening for Fabry disease: prevalence of individuals with genetic variants of unknown significance. J Med Genet 2014;51(1):1-9.
12. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiacand cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant 2009;24:2102–11.
13. Моисеев С.В. Поражение сердца при болезни Фабри: как заподозрить, диагностировать и лечить? Клин фармакол тер 2012;21(3):72-7.
14. Моисеев С.В., Новиков П.И., Фомин В.В. Лечение болезни Фабри. Клин фармакол тер 2016;25(4):65-70.
15. Biegstraaten M, Arngrímsson R, Barbey F, 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.

16. Pastores GM, Boyd E, Crandall K, et al. Safety and pharmacokinetics of agalsidase alfa in patients with Fabry disease and end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 2007;22:1920–25.
17. Kosch M, Koch HG, Oliveira JP, et al. Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. Kidney Int 2004;66:1279–82.
18. Thadhani R, Wolf M, West ML, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. Kidney Int 2002;61:249–55.
19. Ojo A, Meier-Kriesche HU, Friedman G, et al. Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. Transplantation 2000;69:2337–9.
20. Mignani R, Feriozzi S, Pisani A, 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.
21. Maruyama H, Takata T, Tsubata Y, et al. Screening of male dialysis patients for Fabry disease by plasma globotriaosylsphingosine. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8:629–36.

Prevalence and clinical features of Fabry disease in dialysis patients

S.V. Moiseev, L.S. Namazova-Baranova, K.V. Savostyanov, A.S. Moiseev, V.V. Fomin

Aim. To evaluate prevalence and clinical features of Fabry disease identified via screening in the Russian dialysis patients.

Material and methods. Screening for Fabry disease was performed by measuring the α-galactosidase A enzyme activity in the dried blood spots or plasma by tandem mass-spectrometry in the consecutive patients in dialysis units. Diagnosis in all patients was confirmed by genetic testing.

Results. We screened 5572 dialysis patients (3351 males and 2021 females) in the different regions of the Russian Federation. Fabry disease was diagnosed in 20 (0.36%) patients, including 19 males and 1 female aged fo 28 to 58 years (median age 42 years). In 6 patients (30.0%), the duration of chronic kidney disease prior to initiation of renal replacement therapy was unknown, while the remaining patients started dialysis within 3 to 13 years (median of 4 years) after proteinuria was first detected. In the majority of patients, renal replacement therapy was initiated at the age of 20 to 49 years. Sixteen of 20 patients (80.0%) presented with classic symptoms of Fabry disease from childhood (neuropathic pain in 16, angiokeratoma in 7 and hypohidrosis/anhidrosis in 16). All patients had left ventricular hypertrophy on echocardiography, and 8 (40.0%) patients presented with a history of stroke (one of them died from recurrent stroke).

Conclusion. The majority of dialysis patients with Fabry disease that was detected by screening had early symptoms from childhood. A higher awareness of the Fabry disease among nephrologists is essential for timely diagnosis.

Key words. *Fabry disease, screening, hemodialysis, kidney transplantation.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (2), 27-33.

Боль в спине и остеопороз: возможности симптоматического применения ацеклофенака

О.В. Добровольская, Н.В. Торопцова

ФГБНУ НИИР имени В.А Насоновой, Москва

Цель. Оценка эффективности и переносимости лечения ацеклофенаком по сравнению с мелоксикамом у больных с остеопорозом (ОП) и болью в спине.

Материал и методы. В открытое исследование были включены 40 женщин в возрасте 50-85 лет (средний возраст 69±7 лет) с достоверным диагнозом ОП и болью в спине, которые были распределены на две группы и получали ацеклофенак (Аэртал) в виде порошка для приготовления суспензии по 100 мг два раза в день или мелоксикам в таблетках по 15 мг один раз в день в течение 14 дней. Эффективность препаратов оценивали на основании динамики болевого синдрома, необходимости принятия горизонтального положения для уменьшения боли в спине, физической активности и ограничения подвижности по специальной анкете (в баллах), качества жизни и состояния здоровья по шкале EQ-5D и опроснику Освестри. Через 30 дней больные были опрошены по телефону о необходимости дополнительного приема нестероидных противовоспалительных препаратов в течение следующих 16 дней.

Результаты. Через 14 дней боль в спине по визуальной аналоговой шкале достоверно уменьшилась по сравнению с исходной в обеих группах больных ($p<0,001$). На фоне терапии пациентки реже были вынуждены ложиться днем для уменьшения болевого синдрома. Физическая активность и ограничение подвижности значительно улучшились у 14 (70%) и 10 (50%) пациенток группы ацеклофенака, соответственно, и у 11 (55%) и 8 (40%) пациенток группы мелоксикама. Качество жизни в двух группах улучшилось практически в одинаковой степени, в то время как динамика функционального состояния была более выраженной при лечении ацеклофенаком. Через 14 дней 13 (65%) женщин оценили эффективность ацеклофенака как отличную или хорошую. Все пациентки завершили прием ацеклофенака, в то время как мелоксикам был отменен из-за нежелательных явлений у 3 (15%) больных.

Заключение. Показана эффективность и хорошая переносимость ацеклофенака, прием которого позволил достигнуть отличного или хорошего результата лечения по оценке пациентов у 65% женщин, принимавших данный препарат.

Ключевые слова. *Остеопороз, боль в спине, ацеклофенак.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (2), 34-38.

Более 90% пациентов, приходящих на прием к ревматологам, предъявляют жалобы на мышечно-скелетные боли, связанные с различными заболеваниями, но зачастую имеющие сходные механизмы [1]. Болезни костно-мышечной системы в России занимают третье место по числу дней временной нетрудоспособности, основными причинами которой являются ограничение движений и болевой синдром. Среди причин инвалидности ревматические заболевания также занимают третье место, причем их распространенность имеет отчетливую тенденцию к увеличению, связанную с общим старением населения [2,3]. С возрастом увеличивается и заболеваемость остеопорозом (ОП), который также может быть одной из причин болевого синдрома. Как правило, течение ОП характеризуется длительным бессимптомным периодом, а первым его проявлением часто становится перелом при минимальной силе травматического воздействия (например, при падении с высоты собственного роста, кашле, чихании или спонтанно). Вместе с тем, неспецифическая боль в спине может оказаться именно той жалобой, которая позволит заподозрить диагноз ОП.

Пациенты с ОП могут обратиться к врачу как с острой болью, появившейся вследствие вновь возникшего перелома позвонка, так и с хронической болью, продолжающейся более 12 недель [4]. Для острого болевого синдрома, связанного с остеопоротическим переломом позвонка, характерны иррадиация в грудную клетку, брюшную полость или бедро и резкое ограничение подвижности и способности к самообслуживанию. При этом в отличие от неврологических заболеваний, для ОП нехарактерны симптомы выпадения – двигательные и чувствительные нарушения у пациентов отсутствуют. Хронический болевой синдром при ОП может быть вызван так называемым вертебральным коллапсом

Адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе д. 34А, НИИ ревматологии

(постепенным снижением высоты тел позвонков) и связанным с ним компенсаторным увеличением поясничного лордоза. Другой причиной хронической боли в спине при ОП является механическое сдавление мышечно-связочного аппарата, возникшее вследствие повторных компрессионных переломов позвонков. Выраженная кифотическая деформация позвоночника в грудном отделе, характерная для пациентов с ОП, увеличивает давление на ребра и межвертебральные суставные поверхности, что ведет к вторичным дегенеративным изменениям в позвоночном столбе. Патогенетическая терапия ОП хорошо разработана, однако действие противоостеопоротических препаратов проявляется не сразу, а уменьшение болевого синдрома происходит в большей степени за счет предотвращения дальнейших остеопоротических деформаций позвонков. Между тем устранение боли является приоритетным при любом страдании, в связи с чем анальгетическая терапия при ОП так же важна, как и при других ревматических и неврологических болезнях. Немаловажно, что болевой синдром, связанный со скелетно-мышечными нарушениями, имеет единый патогенез и, следовательно, характеризуется сходными возможностями купирования боли [5].

Основой развития боли вследствие тканевого повреждения независимо от его генеза и формирования хронического болевого синдрома является биохимический каскад, связанный с гиперпродукцией циклооксигеназы 2 типа (ЦОГ-2), которая в итоге приводит к повышенному синтезу медиатора боли и воспаления – простагландина E_2. Поэтому нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), угнетающие синтез ЦОГ-2, прочно занимают основное место в неспецифической терапии болевого синдрома. Хорошо известны основные нежелательные явления, связанные с применением НПВП, – это различные симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), преимущественно язвенные поражения слизистой оболочки, и увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений. Причем если селективность в отношении ЦОГ-2 снижает риск поражения ЖКТ, то в отношении сердечно-сосудистого риска такой связи нет, поэтому наиболее востребованными становятся препараты, обладающие умеренной селективностью по влиянию на ЦОГ-2. Одним из таких препаратов является ацеклофенак, обладающий хорошим соотношением между эффективностью и низким риском развития нежелательных явлений.

Целью исследования была оценка эффективности и переносимости лечения ацеклофенаком по сравнению с мелоксикамом у больных ОП с болью в спине в реальной клинической практике.

Материал и методы

В открытое исследование были включены 40 женщин в возрасте 50-85 лет (средний возраст 69±7 лет) с достоверным диагнозом ОП и болью в спине (не менее 40 мм по визуальной аналоговой шкале). Пациентки были случайным образом распределены на две группы. Пациентки первой группы получали ацеклофенак (Аэртал, “Гедеон Рихтер”) в виде порошка для приготовления суспензии по 100 мг два раза в день, второй – мелоксикам в таблетках по 15 мг один раз в день.

Эффективность препаратов оценивали по следующим параметрам: динамика болевого синдрома (в мм) по 10-сантиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), необходимость принятия горизонтального положения для уменьшения боли в спине по количеству эпизодов и общей продолжительности, физическая активность и ограничение подвижности по специальной анкете (в баллах), качество жизни и состояние здоровья по шкале EQ-5D [13] и опроснику Освестри [14]. Все указанные параметры анализировали до начала лечения и через 10 и 14 дней приема препарата. Через 30 дней больные были опрошены по телефону о необходимости дополнительного приема НПВП в течение следующих 16 дней.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA for Windows (версия 10.0). Анализ включал методы дескриптивной статистики и непараметрические методы сравнения. Количественные показатели в двух группах сравнивали с помощью критерия Манна-Уитни, показатели качества жизни в динамике – с помощью критериев Вилкоксона (для двух временных точек) и Фридмана (для трех и более временных точек).

Все женщины до начала терапии подписали информированное согласие на участие в клиническом исследовании в ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой.

Результаты

По основным клиническим показателям две группы не отличались (табл. 1). У обследованных пациенток боли в поясничном отделе позвоночника встречались чаще, чем боли в грудном отделе (85% и 56% соответственно). Боли в обоих отделах позвоночника отмечались у 53% женщин.

Через 10 дней интенсивность боли в спине по ВАШ достоверно уменьшилась по сравнению с исходной в обеих группах больных ($p<0,001$). Через 14 дней эта тенденция сохранилась практически у всех пациенток (рис. 1). Только 2 (10%) пациентки, принимавшие ацеклофенак, и 5 (25%) пациенток группы мелоксикама не отметили дальнейшего уменьшения боли на фоне продленного приема препаратов.

На фоне терапии пациентки в обеих группах реже были вынуждены ложиться днем для уменьшения болевого синдрома. Кроме того, было отмечено снижение общей длительности пребывания в горизонтальном положении в дневное время.

Физическая активность и ограничение подвижности значительно улучшились у 14 (70%) и 10 (50%) пациенток группы ацеклофенака, соответственно. Несколько меньший эффект был достигнут в группе мелоксикама. Положительная динамика по этим показателям была отмечена у 11 (55%) и 8 (40%) пациенток.

В обеих группах наблюдалось значительное улучшение качества жизни и состояния здоровья, которые оценивали по опросникам EQ-5D и Освестри, соответственно (рис. 2 и 3). Следует отметить, что качество жизни в двух группах улучшилось практически в одинаковой степени, в то время как динамика функционального состояния была более выраженной при

ТАБЛИЦА 1. Общая характеристика пациентов

	Ацеклофенак (n=20)	Мелоксикам (n=20)
Возраст (лет)	69±5	68±7
Индекс массы тела (кг/м²)	26	27
Переломы позвонков в анамнезе, n (%)	5 (25)	6 (30)
Боли в грудном отделе, n (%)	13 (65)	11 (55)
Боли в поясничном отделе, n (%)	20 (100)	16 (80)
Интенсивность боли по ВАШ (мм)	58,6±9,6	58,2±11,9
Число положений лежа в день	2,0	2,0
Оценка по опроснику Освестри, %	42,6±14,9	37,5±9,0
Оценка по EQ-5D	0,36±0,3	0,39±0,3

Примечание: все различия недостоверные

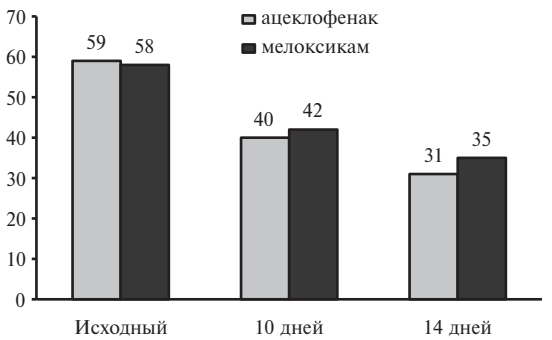


Рис. 1. Динамика болевого синдрома по ВАШ (мм) в результате лечения ацеклофенаком и мелоксикамом

лечении ацеклофенаком.

Через 10 дней 10 (50%) пациенток оценили эффективность ацеклофенака как отличную или хорошую, 7 (35%) – как удовлетворительную и 3 (15%) – как недостаточную. Через 14 дней количество женщин, отметивших отличную или хорошую эффективность лечения, увеличилось до 13 (65%), в то время как пациенток с недостаточным эффектом не было. В группе мелоксикама через 10 дней 8 (40%) пациенток оценили эффективность лечения как отличную или хорошую, 7 (35%) – как удовлетворительную и 5 (25%) – как недостаточную. Через 14 дней лечение было недостаточно эффективным у 3 (15%) пациенток, которые в последующем перешли на прием других НПВП.

Переносимость ацеклофенака была хорошей. Отмена препарата не потребовалась ни в одном случае, в то время как лечение мелоксикамом пришлось прекратить у 3 (15%) пациенток, в том числе из-за повышения АД (n=1) и тошноты и болей в эпигастральной области (n=2).

При опросе на 30-й день было показано, что 3 (15%) пациенткам из группы ацеклофенака потребовалось продолжить прием препарата в течение более 14 дней (в среднем 17,7±1,5 дней), в то время как терапию мелоксикамом продолжили 5 (25%) больных (в среднем 19,4±2,1 дня), а 3 женщины перешли на прием других НПВП в связи с недостаточной эффективностью препарата. Нежелательных явлений на фоне продленного лечения больных ацеклофенаком зарегистрировано не было.

Обсуждение

Как и диклофенак, ацеклофенак является производным фенилацетиловой кислоты и относится к неселективным НПВП. Однако небольшое изменение химической структуры существенно изменило фармакологические свойства ацеклофенака. По ряду фармакокинетических показателей он может считаться более селективным в отношении ЦОГ-2, чем нимесулид и целекоксиб [6]. Ацеклофенак обладает высокой биодоступностью и характеризуется достаточно быстрым (через 1-3 ч) достижением пиковой концентрации в плазме. Фармакокинетика препарата существенно не меняется у пожилых людей [7], что имеет важное значение для пациентов с болевым синдромом на фоне ОП.

Для оценки эффективности ацеклофенака в реальной клинической практике в четырех европейских странах были опрошены более 23000 пациентов с болевым синдромом на фоне ревматических заболеваний, травм или после операций. Более половины больных уже принимали другие препараты с недостаточным анальгезирующим эффектом, в связи с чем было начато лечение ацеклофенаком. 85% пациентов оценили терапевтическое действие препарата как “очень хорошее”, а доля пациентов с “сильной” болью снизилось с 41% до 2% [8]. M. Dooley и соавт. провели мета-анализ 13 рандо-

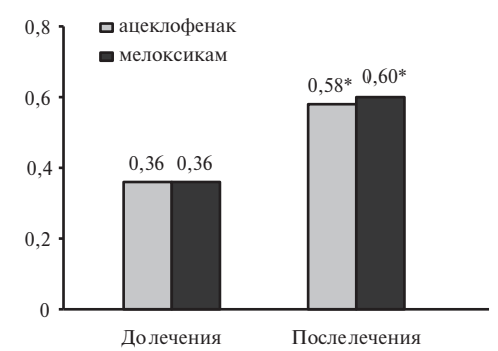


Рис. 2. Динамика качества жизни (по опроснику EQ-5D). *p<0,05

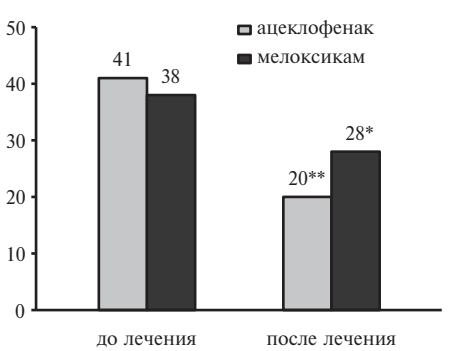


Рис. 3. Динамика функционального состояния (по опроснику Освестри). *p<0,05; **p<0,001

мизированных клинических исследований с активным контролем (в целом 3574 пациента), а также большого числа наблюдательных, когортных и нерандомизированных исследований (всего 132 746 больных). Исследования показали высокую анальгетическую эффективность ацеклофенака, а также его положительное влияние на функциональную активность, в том числе при неспецифической боли в спине. Ацеклофенак не уступал диклофенаку, кетопрофену, ибупрофену и напроксену по обезболивающему и противовоспалительному эффекту или даже превосходил их [9]. В тех же рандомизированных клинических исследованиях ацеклофенак по переносимости имел преимущества перед диклофенаком, индометацином, напроксеном, пироксикамом и теноксикамом [10].

При мета-анализе 28 эпидемиологических исследований, проводимых на протяжении более 20 лет, оценивался относительный риск (ОР) осложнений со стороны ЖКТ при лечении различными НПВП. Опасность развития таких нежелательных явлений была минимальной при применении ацеклофенака и целекоксиба (ОР 1,43; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,65-3,15; и ОР 1,45; 95% 1,17-1,81, соответственно). При приеме других НПВП (ибупрофена, диклофенака, мелоксикама, нимесулида, кетопрофена, напроксена и индометацина) риск развития любых осложнений со стороны ЖКТ была выше, а ОР составлял от 1,84 (95% ДИ 1,54-2,20) до 4,14 (95% ДИ 2,19-5,90) [11].

Немаловажен и тот факт, что ацеклофенак (Аэртал) выпускается в виде двух пероральных лекарственных форм – таблеток и порошка для приготовления суспензии. По мнению ряда авторов, суспензия лучше переносится вследствие более быстрого всасывания по сравнению с таблетками [12].

Результаты сравнительного исследования показали, что ацеклофенак (Аэртал) в виде порошка для приготовления суспензии по анальгетической эффективности у женщин с ОП и болью в спине по крайней мере не уступает мелоксикаму. В течение двух недель боль в спине, которую оценивали по ВАШ, достоверно уменьшилась в обеих группах пациентов. Доля женщин, которым потребовалось продолжение приема препаратов более 14 дней, составила 15% и 25% в группах ацеклофенака и мелоксикама соответственно. Уменьшение болевого синдрома сопровождалось увеличением физической активности и подвижности пациентов. Этот эффект был несколько более выраженным при лечении ацеклофенаком, что подтверждалось при оценке динамики функционального состояния. Переносимость ацеклофенака была хорошей. Все пациентки завершили прием этого препарата, в то время как мелоксикам был отменен из-за нежелательных явлений у 3 (15%) больных.

На наш взгляд представляется интересным тот факт, что более продолжительный прием ацеклофенака оказался более эффективным и в то же время не привел к увеличению частоты нежелательных явлений. Рекомендуемые во многих случаях кратковременные курсы приема препаратов не всегда дают ожидаемый результат. При этом во многих случаях страх появления нежелательных явлений со стороны пациентов является чрезмерным. Настроить больного на необходимую длительность лечения, повысить тем самым приверженность к проводимой терапии – немаловажный аспект при общении врача и пациента.

Заключение

В реальной клинической практике врач, курирующий больных с ОП, часто сталкивается с проблемой неспецифической боли в спине, которая ограничивает функциональную активность пациентов и приводит к снижению качества жизни. Противоостеопоротическая терапия может оказать анальгезирующее действие у больных ОП, но только при длительном приеме препаратов. Для быстрого уменьшения выраженности болевого синдрома возможно применение НПВП с оптимальным соотношением эффективности, относительно низкого риска развития нежелательных явлений и стоимости. К таким препаратам можно отнести ацеклофенак, который может с успехом применяться в терапии боли у пациентов с ОП.

1. Каратеев А.Е. Болезни костно-мышечной системы в практике 2102 врачей разных специальностей: структура патологии и мнение специалистов об эффективности НПВП (предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2). Consilium medicum 2013;(9):95–100.
2. Насонова В.А., Фоломеева О.М., Эрдес Ш.Ф. Ревматические заболевания в Российской Федерации в начале XXI века глазами статистики. Терапевтический архив 2009;(6):5-10.
3. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология 2015; 53(2):120–4.
4. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз: Практическое руководство для врачей. М.: Издатель Мокеев, 2000, 195 с.
5. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. (под ред.) Боль (практическое руководство для врачей). Москва: Издательство РАМН, 2012, 512 с.
6. Saraf S. Aceclofenac: a potent non-steroidal anti-inflammatory drug in latest reviews. Latest Rev 2006;4(3).
7. Creamer J. A comparison of the pharmakokinetiks of single and repeated doses of aceclofenac in young and elderly volunteers. Brit J Clin Res 1992;3:99–107.
8. Lemmel E, Leeb B, De Bast J, Aslanidis S. Patient and physician satisfaction with aceclofenac: results of the European Observational Cohort Study (experience with aceclofenac for inflammatory pain in daily practice). Aceclofenac is the treatment of choice for patients and physicians in the management of inflammatory pain. Curr Med Res Opin 2002;18(3):146–53.
9. Dooley M, Spencer CM, Dunn CJ. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. Drugs 2001;61(9):1351–78.
10. Peris F, Bird HA, Serni U, et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus NSAIDs in patients with common arthritis disorders: a meta–analysis. Eur J Rheum Inflam 1996;16:37–45.
11. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). Drug Saf 2012;35(12):1127–46.
12. Pareek A, Chandurkar N, Gupta A, at al. Efficacy and safety of aceclofenac-CR and aceclofenac in the treatment of knee osteoarthritis: a 6-week, comparative, randomized, multicentric, double-blind study. J Pain 2011;12(5):546–53.
13. EuroQol – a new facility for the measurement of health related quality of life. HealthPolicy 1990;16(3):199–208.
14. Fairbank JC, Couper J, Davies JB, et al. The Oswestry low back pain disability questionnaire. Physiotherapy 1980;66:271–3.

Acelofenac for the treatment of back pain in patients with osteoporosis

O.V. Dobrovolskaya, N.V. Toroptsova

Aim. To compare the efficacy and safety of aceclofenac in the treatment of back pain in patients with osteoporosis.

Material and methods. In the open-label study, 40 women with definite osteoporosis and back pain (age 50 to 85 years, average age of 69±7 years) were randomly distributed into

two groups and treated with aceclofenac suspension (100 mg twice daily) or meloxicam tablets (15 mg once daily) for 14 days. To evaluate the efficacy of treatment, we studied changes in the intensity of pain (visual analogue scale), the need to lie to relieve pain (the number and total duration of episodes), health-related quality of life and functional disability (EQ-5D and the Oswestry questionnaire). At 30 days, we contacted all patients by phone to evaluate the need in additional intake of non-steroid antiinflammatory drugs within the next 16 days.

Results. At 14 days, intensity of back pain improved significantly in both groups of patients ($p<0.001$). Treatment with both medications resulted in reduced need to lie to avoid back pain. Physical activity and immobility improved in 14 (70%) and 10 (50%) patients in the aceclofenac group, and 11 (55%) and 8 (40%) patients in meloxicam group, respectively. There was similar improvement in health-related quality of life in patients treated with aceclofenac and meloxicam. However, changes in functional activity were more prominent after treatment with aceclofenac. At 14 days, 13 (65%) females assessed the efficacy of aceclofenac as excellent or good. All patients completed treatment with aceclofenac while meloxicam was discontinued due to adverse events in 3 (15%) patients.

Conclusion. Aceclofenac is effective and well-tolerated medication in patients with osteoporosis and back pain. The results of treatment were excellent or good in 65% of women treated with aceclofenac.

Key words. *Osteoporsis, back pain, aceclofenac.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (2), 24-38.

Цитокиновый профиль у пациентов с гранулематозом с полиангиитом

И.А. Лопатина[1], С.В. Моисеев[1], П.И. Новиков[1], Л.И. Руссу[2], Е.И. Исаева[2], М.В. Мезенцева[2]

[1] Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет),
[2] Лаборатория культур тканей Института вирусологии им. Д.И. Ивановского, ФГБУ ФНИЦ ЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава РФ, Москва

Цель. Изучить связь экспрессии генов цитокинов в мононуклеарных клетках периферической крови (МПК) и содержания цитокинов в крови у больных гранулематозом с полиангиитом (ГПА) с течением и активностью заболевания.

Материал и методы. В исследование были включены 60 больных ГПА, в том числе 21 мужчина и 39 женщин в возрасте от 18 до 80 лет (медиана – 50,5 лет). У 22 из них диагностирована локальная форма ГПА, у 38 – генерализованная. У 32 больных имелось обострение ГПА, у 28 – ремиссия заболевания. Экспрессию мРНК 11 цитокинов: интерферона (ИФН)-α, ИФН-γ, интерлейкина (ИЛ)-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18, фактора некроза опухоли (ФНО)-α в МПК определяли методом ОТ-ПЦР у 57 больных ГПА и 40 здоровых доноров. У 40 из 60 больных ГПА определяли содержание ИФН-α, ИЛ-1β, ИЛ-8, ИЛ-18, ФНО-α в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У больных ГПА (как с локальной, так и с генерализованной формами) выявили статистически значимую ($p<0,05$) активацию синтеза мРНК ИФН-α, ИЛ-8 и подавление синтеза на уровне транскрипции ИЛ-12 и ФНО-α по сравнению со здоровыми добровольцами. У пациентов с обострением и ремиссией ГПА выявлены идентичные изменения экспрессии генов цитокинов в МПК. У больных с обострением ГПА определялась активация экспрессии гена ИЛ-18 по сравнению с таковой у здоровых добровольцев. У больных с обострением ГПА концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови была достоверно выше ($p<0,01$), чем у пациентов с ремиссией заболевания. У больных с генерализованной формой заболевания уровень ИЛ-18 был достоверно выше, чем у пациентов с локальной формой заболевания.

Заключение. ИЛ-8, по-видимому, играет роль в развитии обострения ГПА, однако определение ИЛ-8 в сыворотке больных нельзя использовать для оценки активности, учитывая невысокие чувствительность и специфичность данного показателя. Продукция ИЛ-18 была повышена почти у половины обследованных больных и ассоциировалась с генерализацией заболевания.

Ключевые слова. *Цитокины, экспрессия генов цитокинов, иммуноферментный анализ, гранулематоз с полиангиитом (ГПА).*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (2), 39-44.

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

Гранулематоз с полиангиитом (ГПА) – это системный васкулит, характеризующийся развитием гранулематозного воспаления и некротизирующего васкулита мелких сосудов с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, легких и почек [1]. В сыворотке крови больных обнаруживают антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА), реагирующие с несколькими лизосомальными ферментами нейтрофилов и лейкоцитов (особенно с протеиназой 3) [2]. Выделяют локальный (поражение верхних дыхательных путей, органа зрения и слуха) и генерализованный (поражение верхних дыхательных путей, органа зрения и слуха в сочетании с поражением легких и/или почек, а также желудочно-кишечного тракта, нервной системы, кожи) варианты ГПА [3]. В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа больных ГПА, что может отражать не только улучшение долгосрочного прогноза в результате иммуносупрессивной терапии, но и истинный рост заболеваемости [4,5].

В основе развития ГПА лежат разнообразные нарушения клеточного и гуморального иммунитета [1]. Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что АНЦА играют важную роль в патогенезе системных васкулитов. Они связываются с антигенами, экспрессирующимися нейтрофилами (и моноцитами), вызывают их активацию и воспалительный ответ, который в конечном итоге приводит к некротическим изменениям стенки сосудов и окружающих тканей. Определение роли цитокинов в патогенезе иммунопатологического процесса у больных ГПА представляет особый интерес в связи с возможностью применения генно-инженерных биологических препаратов для индукционной и поддерживающей терапии.

Целью исследования было изучение экспрессии генов цитокинов в мононуклеарных клетках периферической крови и содержания цитокинов в крови у больных ГПА и их связи с течением и активностью заболевания.

ТАБЛИЦА 1. Клинико-лабораторная характеристика 60 больных ГПА

Показатели	Значение
Биопсия, n (%)	40 (66,7)
АНЦА +, n (%)	46 (76,7)
АНЦА к протеиназе 3, n (%)	36 (60,0)
АНЦА к миелопероксидазе, n (%)	10 (16,7)
Титр АНЦА, ед/л	9,84±20,12
Поражение органа зрения, n (%)	33 (55,0)
Поражение органа слуха, n (%)	29 (48,33)
Поражение носа и придаточных пазух, n (%)	57 (95,0)
Поражение легких, n (%)	35 (58,3)
Поражение почек, n (%)	28 (46,7)
СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2, n (%)	25 (41,7)
Протеинурия более 0,5 г/сут, n (%)	10 (16,7)
Сывороточный креатинин, мг/дл	1,29±1,06
Гематурия, n (%)	14 (23,3)
Протеинурия, n (%)	23 (38,3)
Повышение СОЭ, n (%)	29 (48,3)
СОЭ, мм/ч	18,02±16,84
Повышение содержания СРБ, n (%)	13 (21,7)

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СРБ – С-реактивный белок

Материал и методы

В исследование включали пациентов с ГПА, установленным в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов 1990 года и номенклатурой, принятой в 2012 году на конференции в Чапел-Хилл (США). Для оценки активности использовали шкалу BVAS (Бирмингемский индекс активности васкулита). Ремиссией заболевания считали наличие 1 и менее баллов по шкале BVAS, обострением ГПА – 2 и более баллов. У всех больных оценивали тяжесть необратимого поражения внутренних органов и тканей с помощью индекса VDI (Vasculitis Damage Index).

Экспрессию мРНК цитокинов, в том числе интерферона (ИФН)-α, ИФН-γ, интерлейкина (ИЛ)-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18, фактора некроза опухоли (ФНО)-α, в мононуклеарных клетках периферической крови определяли с помощью методов обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР). РНК выделяли методом кислой гуанидин тиоцианат-фенол-хлороформной экстракции [6]. Обратная транскрипция и ПЦР-амплификация были выполнены в соответствии с методикой, предложенной C. Gelder [7]. В качестве положительного контроля использовали β-актин. Регистрацию результатов ПЦР осуществляли электрофоретически в 1% агарозном геле, окрашенным бромистым этидием. Для идентификации нуклеотидных последовательностей использовали маркер для электрофореза фирмы Promega (G 1758) [8].

Содержание цитокинов в крови определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем ООО “Вектор-Бест Европа”, Москва.

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica версии 10.0. Учитывая, что результаты исследования с использованием метода ОТ-ПЦР представляют собой качественные показатели, оценку значимости различий в группах проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Для обработки результатов определения цитокинов с помощью ИФА применяли непараметрические методы статистического анализа, а именно критерий Вальда-Вольфовица и критерий Колмогорова-Смирнова. Различия средних величин считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

В исследование были включены 60 больных, в том числе 21 мужчина и 39 женщин в возрасте от 18 до 80 лет (медиана – 50,5 лет), с диагнозом ГПА. У 22 из них диагностирована локальная форма ГПА, у 38 – генерализованная. Индекс VDI составил 11,35±5,06. На основании шкалы BVAS у 32 больных диагностировано обострение ГПА, у 28 – ремиссия заболевания. Все пациенты на момент исследования получали иммуносупрессивную терапию, в том числе глюкокортикостероидами – 56 (93,3%), циклофосфамидом – 24 (40,0%), метотрексатом – 11 (18,3%), азатиоприном – 9 (15,0%), микофенолата мофетилом – 1 (1,7%) или ритуксимабом – 3 (5%). Клинико-лабораторная характеристика представлена в табл. 1.

Исследование нарушений синтеза цитокинов на уровне транскрипции. Экспрессию мРНК цитокинов в мононуклеарных клетках периферической крови определяли методом ОТ-ПЦР у 57 больных ГПА и 40 здоровых доноров. У больных ГПА выявили статистически значимую ($p<0,05$) активацию синтеза мРНК ИФН-α, ИЛ-8 и подавление синтеза на уровне транскрипции ИЛ-12 и ФНО-α. Статистически значимые изменения экспрессии мРНК указанных цитокинов по сравнению с контролем определялись у пациентов как с локальным, так и генерализованным вариантами ГПА, в то время как достоверная разница цитокинового профиля между

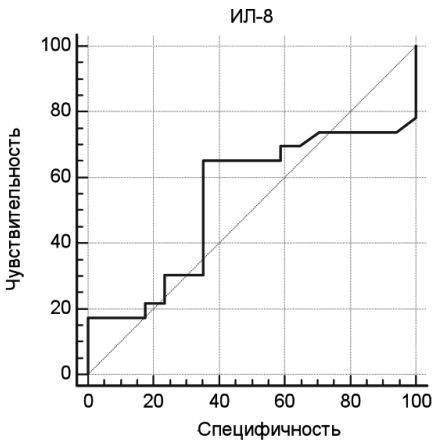
ТАБЛИЦА 2. Частота выявления мРНК цитокинов у больных с локальным и генерализованным ГПА, а также с обострением и ремиссией ГПА и здоровых добровольцев, n (%)

Цитокин	Все больные (n=57)	Локальный ГПА (n=22)	Генерализованный ГПА (n=35)	Обострение ГПА (n=29)	Ремиссия ГПА (n=28)	Контроль (n=40)
ИФН-α	23 (40,35)*	8 (36,36)*	15 (42,85)**	14 (48,27)**	9 (32,14)*	1 (2,5)
ИФН-γ	10 (17,54)	2 (9,09)	8 (22,85)	5 (17,24)	5 (17,85)	12 (30,0)
ИЛ-1β	27 (47,36)	11 (50,0)	16 (45,71)	13 (44,82)	14 (50,0)	14 (35,0)
ИЛ-2	8 (14,03)	2 (9,09)	6 (17,14)	4 (13,79)	4 (14,28)	0
ИЛ-4	3 (5,26)	1 (4,54)	2 (5,71)	1 (3,44)	2 (7,14)	0
ИЛ-6	17 (29,82)	4 (18,18)	13 (37,14)	9 (31,03)	8 (28,57)	8 (20,0)
ИЛ-8	25 (43,85)*	11 (50,0)**	14 (40,0)*	14 (48,27)**	11 (39,28)*	4 (10,0)
ИЛ-10	14 (24,56)	7 (31,81)	7 (20,0)	7 (24,13)	7 (25,0)	8 (20,0)
ИЛ-12	3 (5,26)**	2 (9,09)***	1 (2,85)***	2 (6,89)***	1 (3,57)***	28 (70,0)
ИЛ-18	30 (52,63)	12 (54,54)	18 (51,42)	19 (65,51)*	11 (39,28)	12 (30,0)
ФНО-α	17 (29,82)**	5 (22,72)***	12 (34,28)**	10 (34,48)**	7 (25,0)***	30 (75,0)

Примечание: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с контролем (метод Манна-Уитни)

ТАБЛИЦА 3. Количество больных с повышенным содержанием цитокинов в сыворотке крови, а также среднее содержание цитокинов в сыворотке больных ГПА

Цитокин	Повышение содержания, n (%)	M±SD, пг/мл	Референсные значения
ИФН-α	7 (17,5)	9,59±11,58	⩽5
ИЛ-1β	20 (50,0)	58,56±89,58	1-11
ИЛ-8	14 (35,0)	14,15±32,23	2-10
ИЛ-18	18 (45,0)	335,7±270,82	90-260
ФНО-α	6 (15,0)	6,86±18,28	1-6



ИЛ-8, пг/мл	Чувствительность, %	Специфичность, %
>5,7	65,22	41,18
>6,3	**65,22**	**64,71**
>9,4	30,43	64,71
>11,3	30,43	76,47

Рис. 1. Чувствительность и специфичность определения ИЛ-8 в сыворотке крови у больных с обострением ГПА

двумя группами больных отсутствовала (табл. 2).

У пациентов с обострением и ремиссией ГПА также выявили активацию экспрессии генов ИФН-α, ИЛ-8 и подавление экспрессии генов ИЛ-12 и ФНО-α по сравнению с контролем. У больных с обострением ГПА определялась статистически значимая активация экспрессии гена ИЛ-18 по сравнению с таковой у здоровых добровольцев. Однако достоверной разницы экспрессии генов исследуемых цитокинов между группами пациентов с обострением и ремиссией ГПА не обнаружили (табл. 2).

Исследование нарушений продукции цитокинов. У 40 из 60 больных ГПА определяли содержание 5 цитокинов в сыворотке крови методом ИФА. Содержание ИЛ-1β было повышено у 50% пациентов, ИЛ-18 − у 45%, ИЛ-8 − у 35%, ФНО-α − у 15% и ИФН-α − у 17,5%. Средние концентрации ИФН-α, ИЛ-1β, ИЛ-8 и ИЛ-18 в крови пациентов с ГПА превышали референсные значения указанных цитокинов (табл. 3). У больных с обострением ГПА концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови была достоверно выше ($p<0,01$), чем у пациентов с ремиссией заболевания (табл. 4).

Для определения возможности использования ИЛ-8 в качестве маркера обострения ГПА, была определена специфичность и чувствительность данного цитокина с помощью ROC анализа. При концентрации данного биомаркера более 6,3 пг/мл оптимальные значения чувствительности и специфичности составили 65,2% и 64,7%, соответственно, а площадь под ROC-кривой − 0,54 (рис. 1).

У больных с генерализованной формой заболевания уровень ИЛ-18 был достоверно выше, чем у пациентов с локальной формой заболевания (табл. 4). Чувствительность и специфичность ИЛ-18 как маркера генерализации заболевания у больных с ГПА также определяли с помощью ROC-анализа. При концентрации данного биомаркера более 258,5 пг/мл оптимальные значения чувствительности и специфичности составили 60,9% и 82,4%, соответственно, площадь под ROC-кривой − 0,627 (рис. 2)

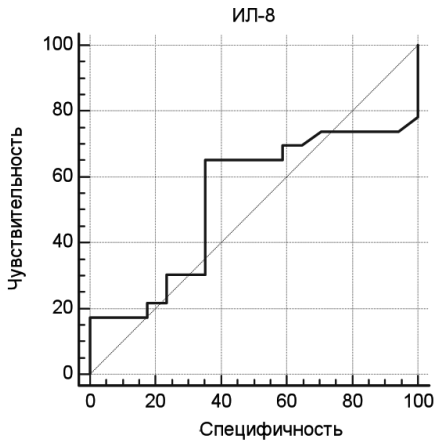
Обсуждение

При изучении экспрессии мРНК цитокинов в мононуклеарных клетках периферической крови у больных ГПА выявили статистически значимые изменения транскрипции генов ИФН-α, ИЛ-8, ФНО-α и ИЛ-12. Качественное определение мРНК с использованием ОТ-ПЦР представляет собой скрининговый метод, который позволяет изучить изменение транскрипции достаточно широкого спектра цитокинов, поэтому на следующем этапе определяли содержание в сыворотке крови ИФН-α, ИЛ-8 и ФНО-α методом ИФА. Дополнительно оценивали продукцию ИЛ-1β − главного медиатора местной воспалительной реакции и острофазового ответа, а также ИЛ-18. D. Novick и соавт. показали, что ИЛ-18 играет важную роль в патогенезе ГПА [9]. Этот провоспалительный цитокин, обладающий плейотропными эффектами, участвует в процессе инфильтрации тканей иммунокомпетентными клетками, стимулируя экспрессию молекул адгезии [10-11].

ТАБЛИЦА 4. Среднее содержанин цитокинов в сыворотке крови у больных с обострением и ремиссей ГПА, а также с локальным и генерализованным ГПА

Цитокины	Обострение ГПА (n=23)	Ремиссия ГПА (n=17)	Локальный ГПА (n=17)	Генерализованный ГПА (n=23)
ИФН-α	11,03±12,14	7,63±10,84	8,08±6,87	10,7±14,16
ИЛ-1β	74,84±104,01	36,54±61,53	49,22±77,2	65,47±98,85
ИЛ-8	18,53±42,2*	8,24±4,22*	8,08±3,79	18,64±42,20
ИЛ-18	359,24±293,66	303,86±241,52	237,75±142,75**	408,09±319,86
ФНО-α	11,2±23,5	1,0±0,0	1,24±0,99	11,02±23,56

Примечание: *$p<0,05$ между группами пациентов с обострением и ремиссией ГПА (метод Вальда-Вольфовитца). ** ($p<0,05$) между группами пациентов с локальным и генерализованным ГПА (метод Колмогорова-Смирнова)



ИЛ-18, пг/мл	Чувствительность, %	Специфичность, %
>172,1	60,87	41,18
>258,5	**60,87**	**82,35**
>298,8	43,48	82,35
>331,2	43,48	88,24

Рис. 2. Чувствительность и специфичность определения ИЛ-18 в сыворотке крови у больных с генерализованной формой ГПА

Имеются данные о повышении его концентрации у больных с обострением ГПА [12].

ИФН-α обладает неспецифической противовирусной активностью [13] и может активировать естественные киллеры и цитотоксические Т-лимфоциты [14]. При выраженной стимуляции синтеза ИФН-α отмечается снижение продукции ИЛ-12 и ИФН-γ естественными киллерными (NK) клетками [15]. При анализе экспрессии генов цитокинов в периферических мононуклеарах, в состав которых входят моноциты и лимфоциты, в том числе NK-клетки, у больных ГПА было выявлено угнетение синтеза мРНК ИЛ-12 и ИФН-γ. Это позволяло предположить непосредственное участие периферических мононуклеаров в патогенезе ГПА за счет развития цитотоксичности, которая осуществляется как цитотоксическими Т-лимфоцитами, так и NK-клетками. Цитотоксические Т-лимфоциты специфически распознают определенный антиген и могут связываться только с теми клетками, в которых имеется главный комплекс гистосовместимости (MHC). NK-клетки могут связываться с клеткой даже при отсутствии MHC. Таким образом, эффекты клеток двух типов дополняют друг друга. Однако доля больных ГПА с повышенным содержанием ИФН-α в сыворотке крови была невысокой (17,5%), что не подтверждало данный тип иммунного реагированиия.

В экспериментальном исследовании ФНО-α индуцировал экспрессию протеиназы 3 на поверхности полиморфноядерных лейкоцитов у больных ГПА [16]. Однако ингибиторы ФНО оказались неэффективными в лечении ГПА [17]. В нашем исследовании экспрессия мРНК ФНО-α в периферических мононуклеарах больных ГПА была достоверно снижена по сравнению с таковой у здоровых добровольцев, а повышение продукции этого цитокина определялось только у 6 (15%) больных. Таким образом, роль ФНО-α в патогенеза ГПА требует дальнейшего изучения.

ИЛ-8 способен повышать адгезивность нейтрофилов и вызывать повышение экспресии молекулы адгезии-1. ИЛ-8 стимулирует транслокацию протеиназы 3 на поверхность нейтрофилов, тем самым обеспечивая большую вероятность связывания протеиназы 3 с АНЦА [18,19]. Известно, что АНЦА стимулируют выработку ИЛ-8 как моноцитами, так и нейтрофилами [20,21]. Выявленное нами достоверное повышение экспрессии гена ИЛ-8 по сравнению с таковой у здоровых добровольцев подтверждает, что у больных ГПА стимулирована выработка данного цитокина в периферических мононуклеарах. У 14 (35%) обследованных больных определяется повышенная концентрация ИЛ-8 в сыворотки крови. В предыдущих исследованиях также отмечено повышение уровня хемокинов, вызывающих увеличение относительного содержания нейтрофилов в крови [22,23], в сыворотке больных ГПА и повышение хемокинового лиганда (CXCL8) в клубочках почек больных с обострением ГПА [24,20]. Концентрация ИЛ-8 коррелировала с активностью заболевания [25], хотя данный цитокин обнаруживали в повышенных концентрациях у больных как с обострением, так и с ремиссией ГПА [26]. У обследованных нами больных с обострением ГПА концентрация ИЛ-8 была достоверно выше ($p<0,01$), чем у пациентов с ремиссией заболевания. Можно предположить, что ИЛ-8 является важным участником патогенеза ГПА, а также играет роль в развитии обострения данного заболевания. Однако ROC-анализ показал невысокие чувствительность и специфичность определения концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови в качестве маркера обострения ГПА.

ИЛ-1β, выделяющийся моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, астроцитами, фибробластами, NK-клетками, кератиноцитами и эндотелиальными клетками, является главным медиатором развития местной воспалительной реакции и острофазового ответа [15]. Повышение концентрации этого цитокина у половины пациентов с ГПА может указывать на его участие в патогенезе заболевания. За счет конститутивной экспрессии своих рецепторов ИЛ-1β очень быстро активирует практически все типы клеток, участвующих в формировании локальной воспалительной реакции, включая фибробласты, эндотелиальные клетки, резидентные макрофаги и все типы лейкоцитов крови. ИЛ-1β участвует в регуляции функций эндотелия и системы свертывания крови, индуцируя прокоагулянтную активность [15], усиливает функцию нейтрофилов и NK-клеток [27]. S. Borgmann и соавт. показали, что у пациентов с АНЦА-ассоциированным васкулитом с поражением почек повышен риск развития терминальной хронической почечной недостаточности при наличии высокой секреции ИЛ-1β и низкой экспрессии антагониста рецептора ИЛ-1β [28].

ИЛ-18 представляет собой провоспалительный цито-

кин, который относится к семейству ИЛ-1. Он обладает плейотропными эффектами в отношении многих типов клеток и влияет на секрецию различных медиаторов. Имеются данные как о провоспалительной, так и противовоспалительной активности ИЛ-18, который сдвигает баланс цитокинов в пользу клеточного иммунитета, стимулируя продукцию ИФН-γ, ФНО-α и ИЛ-2 [29]. Кроме того, ИЛ-18 индуцирует созревание наивных CD4+ лимфоцитов в ИЛ-4 продуцирующие клетки *in vitro* [30]. ИЛ-18 вырабатывается макрофагами, поэтому повышение его содержания может говорить об активации макрофагального звена иммунитета [29]. По мнению D. Novick и соавт. повышение уровня ИЛ-18 и ИЛ-18 связывающего белка у больных с обострением ГПА может указывать на определенную роль данных маркеров в патогенезе ГПА [31]. В нашем исследовании у больных с обострением ГПА экспрессия гена ИЛ-18 была достоверно повышена по сравнению с таковой у здоровых добровольцев. Продукция ИЛ-18, которую определяли методом ИФА, была повышена у 18 (45%) больных ГПА. У пациентов с генерализованной форму ГПА она была достоверно выше, чем у пациентов с локальной формой заболевания. Для оценки возможности использования ИЛ-18 в качестве биомаркера генерализации ГПА был проведен ROC-анализ. Оптимальные значения чувствительности и специфичности метода установлены при концентрации ИЛ-18 более 258,5 пг/мл и составили 60,9% и 82,4%, соответственно. Площадь под ROC-кривой равнялась 0,627. Таким образом, повышение концентрации ИЛ-18 характеризовалось приемлемой чувствительностью и высокой специфичностью в оценке генерализации ГПА.

Преимуществом нашего исследования было определение экспрессии генов и продукции широкого спектра цитокинов у пациентов с локальным и генерализованным вариантами ГПА, в том числе с обострением и ремиссией заболевания. Однако число обследованных пациентов было относительно небольшим, поэтому для подтверждения полученных данных необходимы дополнительные исследования. Следует учитывать, что все пациенты получали иммуносупрессивную терапию, которая могла отразиться на результатах анализа цитокинового профиля. Представляет также интерес определение продукции цитокинов в динамике, например, после индукционной терапии у пациентов с обострением ГПА.

Заключение

В мононуклеарных клетках периферической крови больных ГПА по сравнению со здоровыми добровольцами активируется экспрессия гена ИЛ-8, ответственного за хемотаксис нейтрофилов, а также ИФН-α, осуществляющего неспецифическую противовирусную защиту. При обострении ГПА в мононуклеарных клетках происходит активация синтеза мРНК ИЛ-18 – цитокина, обладающего плейотропными эффектами и участвующего в развитии клеточного, гуморального и макрофагального звеньев иммунитета. У половины больных ГПА была повышена продукция ИЛ-1β, которая отражает развитие местной воспалительной реакции и острофазового ответа. Показано, что ИЛ-8 является важным участником патогенеза ГПА, а также играет роль в развитии обострения данного заболевания. Однако определение ИЛ-8 в сыворотке больных нельзя использовать для оценки активности ГПА, учитывая невысокие чувствительность и специфичность данного показателя. Продукция ИЛ-18 также была повышена почти у половины обследованных больных и ассоциировалась с генерализацией заболевания.

1. Семенкова Е.Н. Системные некротизирующие васкулиты. Издательский дом “Русский врач” 2001:48-49
2. Новиков П.И., Семенкова Е.Н., Моисеев С.В. Современная номенклатура системных васкулитов. Клин фармакол тер 2013;22(1):70-4
3. Моисеев С.В., Новиков П.И., Мешков А.Д., Иваницкий Л.В. АНЦА-ассоциированные васкулиты: спорные вопросы классификации, диагностики и оценки активности и современные подходы к лечению. Клин фармакол тер 2014;(23)1:44-50.
4. Scott DG, Watts RA. Epidemiology and clinical features of systemic vasculitis. Clin Exp Nephrol 2013;17(5):607-10.
5. Herlyn K, Buckert F, Gross WL, Reinold-Keller E. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. Rheumatology (Oxford) 2014;53(5):882-9.
6. Chomczynski P, Cacchi N. Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. Analit Biochem 1987;162: 156-9.
7. Gelder C, Thomas P, Yates D, et al. Cytokine expression in normal, atopic, and asthmatic subjects using the combination of sputum induction and the polymerase chain reaction. Thorax 1995;50:1033-7.
8. Ершов Ф.И., Мезенцева М.В., Васильев А.Н. и др. Методические указания по проведению доклинических исследований цитокин-индуцирующей активности антивирусных препаратов. Ведомости научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств 2002;1(9):2629.
9. Novick D, Elbirt D, Dinarello CA, et al. Interleukin-18 binding protein in the sera of patients with Wegener's granulomatosis. J Clin Immunol 2009;29(1):38-45.
10. Merendino RA, Di Pasquale G, Sturniolo GC, et al. Relationship between IL 18 and sICAM 1 serum levels in patients affected by coeliac disease: preliminary considerations. Immunol Lett 2003;85:257-60.
11. Morel JC, Park CC, Zhu K, et al. Signal transduction pathways involved in rheumatoid arthritis synovial fibroblast interleukin 18 induced vascular cell adhesion molecule 1 expression. J Biol Chem 2002;277:34679-91.
12. Якушенко Е.В., Лопатникова Ю.А., Сенников С.В. Интерлейкин 18 и его роль в иммунном ответе. Мед иммунология 2005;7(4):355-364.
13. Иммунология. Под редакцией Р.М. Хаитова. ГЭОТАР-Медиа 2009: 320 стр.
14. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). ГЭОТАР-Медиа 2005: 42.
15. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. ООО “Издательство Фолиант” 2008: 552 стр.
16. Hattar K, Oppermann S, Ankele C, et al. c-ANCA-induced neutrophil-mediated lung injury: a model of acute Wegener's granulomatosis. Eur Respir J 2010; 36(1):187-195.
17. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. N Engl J Med 2005;352(4): 351-61.
18. Schmekel B, Karlsson SE, Linden M, et al. Myeloperoxidase in human lung lavage. I. A marker of local neutrophil activity. Inflammation 1990;14:447–54.
19. Kettritz R, Jennette JC, Falk RJ. Crosslinking of ANCA-antigens stimulates superoxide release by human neutrophils. J Am Soc Nephrol 1997;8:386–94.
20. Cockwell P, Brooks CJ, Adu D, et al. Interleukin-8: a pathogenetic role in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis. Kidney Int 1999;55:852–63.
21. Borregaard N, Cowland JB. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. Blood 1997;89:3503–21.
22. Torheim EA, Yndestad A, Bjerkeli V, et al. Increased expression of chemokines in patients with Wegener's granulomatosis – modulating effects of methylprednisolone in vitro. Clin Exp Immunol 2005;140:376–83.
23. Ohta N, Fukase S, Aoyagi M. Serum levels of soluble adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin in patients with Wegener's granulomatosis. Auris Nasus Larynx 2001;28:311–4.
24. Новиков П.И., Кривошеев О.Г., Семенкова Е.Н. Опыт использования моноклональных антител к рецепторам CD20 В-лимфоцитов (ритуксимаба) у больных с поражением почек при гранулематозе Вегенера. Тер архив 2011;83(11):70-6.
25. Tomasson G, Lavalley M, Tanriverdi K, et al. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Relationship between markers of platelet activation and inflammation with disease activity in Wegener's granulomatosis. J Rheumatol 2011;38(6):1048-54.
26. Richter AG, Perkins GD, Chavda A, et al. Neutrophil chemotaxis in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2011;38(5):1081-8.
27. Воробьев А.А., Быков А.С., Караулов А.В. Иммунология и аллергология.

Цветной атлас. Москва 2006: 52.
28. Borgmann S, Endisch G, Hacker UT, et al. Proinflammatory genotype of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist is associated with ESRD in proteinase 3-ANCA vasculitis patients. Am J Kidney Dis 2003;41(5):933-42.
29. Якушенко Е.В., Лопатникова Ю.А., Сенников С.В. Интерлейкин 18 и его роль в иммунном ответе. Медицинская иммунология 2005; 7(4): 355-364. ПОВТОР
30. Hoshino T, Wiltrout RH, Young HA. IL 18 is a potent coinducer of IL 13 in NK and T cells: a new potential role for IL 18 in modulating the immune response. J Immunol 1999;162:5070-7.
31. Novick D, Elbirt D, Dinarello CA, et al. Interleukin-18 binding protein in the sera of patients with Wegener's granulomatosis. J Clin Immunol 2009;29(1):38-45.

Cytokine profile in granulomatosis with polyangiitis

I.A.Lopatina, S.V.Moiseev, P.I. Novikov, L.I. Russu, E.I.Isaeva, M.V.Mezentseva

Objective. To evaluate cytokines genes expression in peripheral mononuclear blood cells (PBMC) and cytokines blood levels in patients with granulomatosis with polyangiitis (GPA).

Material and methods. We enrolled 60 patients with GPA aged from 18 to 80 years (21 male and 39 female). 22 patients had localized GPA and 38 patients had generalized GPA. There were 32 patients with relapse of GPA and 28 patients with remission of GPA. Cytokines genes expression was studied in blood by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). We evaluated mRNA for the following cytokines: interferon (IFN)-α, IFN-γ, interleukin (IL)-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18, tumor necrosis factor (TNF)-α production in PBMC in 57 GPA patients. Control group consisted of 40 healthy volunteers. Production of IFN-α, IL-1β, IL-8, IL-18 and TNF-α was studied by ELISA in blood serum in 40 GPA patients.

Results. Patients with both generalized and localized GPA had statistically significant ($p<0,05$) activation of IFN-α and IL-8 mRNA and inhibition of IL-12 and TNF-α mRNA as compared with controls. Patients with relapse and remission of GPA had the same changes in cytokines genes expression. There was an activation of IL-18 gene expression in patients with relapse of GPA as compared with controls. IL-8 concentration in patients with relapse of GPA was significantly higher ($p<0,01$) than in patients with remission of GPA. Concentration of IL-18 in patients with generalized form was significantly higher than in patienths with localized form of GPA.

Conclusion. IL-8 may play a role in GPA relapse development. However, it cannot be used to evaluate activity due to low sensitivity and specificity. IL-18 production was increased almost in a half of examined patients and was associated with the generalization of the disease.

Key words. *Cytokines, cytokines genes expression, ELISA, granulomatosis with polyangiitis.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (2), 39-44.

Эффективность и безопасность белимумаба у больных системной красной волчанкой: результаты ретроспективного исследования

П.И. Новиков[1], Е.С. Виноградова[2], Н.М. Буланов[1], А.Д. Мешков[1], С.В. Моисеев[1,2]

[1] Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева, Университетская клиническая больница №3, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет),
[2] Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Цель. Ретроспективный анализ эффективности и переносимости белимумаба в дозе 10 мг/кг внутривенно у больных системной красной волчанкой (СКВ).

Материал и методы. В исследование были включены 24 взрослых пациентов (19 женщин и 5 мужчин; медиана возраста 34 года) с СКВ, получавших белимумаб в дозе 10 мг/кг внутривенно в течение 48 недель. Первичной конечной точкой была частота ответа на лечение (снижение активности СКВ по крайней мере на 4 балла по шкале SELENA–SLEDAI при отсутствии ухудшения по шкалам BILAG и PGA) у всех пациентов, включенных в исследование. Отдельно анализировали пациентов, у которых исходно имелась средняя и высокая активность СКВ (индекс SELENA–SLEDAI ⩾6). Оценивали также влияние белимумаба на иммунологическую активность СКВ и стероидосберегающее действие препарата.

Результаты. У 12 больных исходно имелась низкая активность СКВ, у 12 – средняя или высокая. Все пациенты получали сопутствующую терапию пероральными глюкокортикостероидами, гидроксихлорохином в дозе 200-400 мг/сут и/или иммуносупрессивными препаратами. На лечение ответили 12 (50,0%) из 24 пациентов, в том числе 11 (91,7%) из 12 больных со средней и высокой активностью СКВ. Средний индекс SELENA-SLEDAI через 48 недель снизился с 6,1±4,3 до 1,9±2,1 во всей выборке ($p<0,05$) и с 9,2±3,6 до 2,6±2,5 у пациентов со средней и высокой активностью заболевания ($p<0,05$). Снижение иммунологической активности заболевания было отмечено у 12 (63,2%) из 19 пациентов. Во всей выборке медиана дозы глюкокортикостероидов была снижена с 11,3 до 7,5 мг/сут ($p<0,05$), а среди пациентов со средней и высокой активностью СКВ – с 17,5 до 10,0 мг/сут ($p<0,05$). У 8 (33,3%) из 24 пациентов доза глюкокортикостероидов была снижена по крайней мере вдвое. У 5 (38,5%) из 13 пациентов была прекращена цитостатическая терапия. Во время лечения зарегистрировали одно серьезное нежелательное явление (абсцесс), которое не потребовало прекращения терапии.

Заключение. Белимумаб в дозе 10 мг/кг внутривенно вызывает снижение активности СКВ, оказывает стероидосберегающее действие и характеризуется хорошей переносимостью.

Ключевые слова. *Системная красная волчанка, белимумаб, эффективность, безопасность.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (2), 45-50.

Системная красная волчанка (СКВ) – это системное аутоиммунное заболевание, которое характеризуется хроническим течением и нередко приводит к необратимому поражению различных органов и тканей. На протяжении нескольких десятилетий основой лечения СКВ остаются глюкокортикостероиды, которые обычно применяют в сочетании с гидроксихлорохином и/или иммуносупрессивными препаратами, в том числе азатиоприном, циклофосфамидом и микофенолатом мофетилом. В 2011 году для лечения СКВ был зарегистрирован белимумаб (Бенлиста) – полностью гуманизированные антитела к В-лимфоцит-стимулирующему фактору (BLyS).

В-клетки играют ключевую роль в патогенезе СКВ и, соответственно, представляют собой одну из основных мишеней для разработки новых генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [1]. BlyS (или BAFF – фактор, активирующий В-клетки) взаимодействует с различными рецепторами на поверхности В-лимфоцитов, в том числе TACI, антигеном, вызывающим созревание В-клеток (BCMA), и рецептором BAFF, и регулирует созревание, пролиферацию и выживаемость В-клеток [2]. Уровни BLyS и экспрессия мРНК этого медиатора повышены у больных СКВ, коррелируют с активностью и позволяют предсказать обострения болезни [3]. Белимумаб взаимодействует с растворимым BLyS, блокирует его взаимодействие с рецепторами и снижает В-клеточную активность, характерную для СКВ [4,5].

Эффективность и безопасность внутривенного введе-

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

ния белимумаба у больных СКВ были установлены в двух рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях III фазы – BLISS-52 и BLISS-76, которые проводились в различных странах Северной и Южной Америки, Азии и Европы [6,7]. Показаниями для назначения белимумаба считают среднюю/высокую активность СКВ с поражением суставов, кожи, слизистых и серозных оболочек, сохраняющуюся несмотря на стандартную терапию [8]. В то же время эффективность белимумаба не установлена у больных тяжелым волчаночным нефритом.

Целью исследования был ретроспективный анализ эффективности и переносимости белимумаба в дозе 10 мг/кг внутривенно у больных СКВ.

Материал и методы

В исследование включали взрослых пациентов (18 лет и старше) с диагнозом СКВ, которые получали белимумаб в дозе 10 мг/кг внутривенно в течение 48 недель в 2014-2017 гг. Диагноз СКВ устанавливали на основании критериев Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) 2012 г. [9]. Белимумаб назначали при наличии активности СКВ, которую оценивали с помощью индекса SELENA-SLEDAI (⩾2) [10]. Критерием низкой активности считали значение индекса SELENA-SLEDAI от 2 до 5, средней – от 6 до 10 и высокой – 11 и более.

Противопоказаниями к назначению белимумаба служили злокачественные новообразования в течение последних 5 лет, за исключением рака кожи (базальноклеточного или плоскоклеточного) или карциномы шейки матки *in situ*; острые или хронические инфекции, требующих терапии; тяжелое волчаночное поражение почек (протеинурия >6 г/сут или уровень креатинина в сыворотке >2,5 мг/дл); лечение гемодиализом; тяжелое волчаночное поражение центральной нервной системы (включая судороги, психоз, острый органический мозговой синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, энцефалит или васкулит ЦНС), требующее терапевтического вмешательства; установленная инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека; инфекции, вызванные вирусами гепатита В или С.

Первую инфузию белимумаба проводили в стационаре, последующие – амбулаторно (в специальном кабинете, организованном в клинике для внутривенных инфузий ГИБП). Длительность лечения составила 48 недель. Белимумаб вводили внутривенно капельно в дозе 10 мг/кг в течение 1 ч согласно инструкции фирмы-производителя на 0, 14, 28-й день, в дальнейшем каждые 4 недели. Состояние пациентов контролировали каждые 4 недели.

Эффективность белимумаба оценивали через 48 недель. Первичной конечной точкой была частота ответа на лечение по критериям SRI (Systemic Lupus Erythematosus Responder Index) [11] у всех пациентов, включенных в исследование: снижение активности СКВ по крайней мере на 4 балла по шкале SELENA–SLEDAI при отсутствии ухудшения по шкале BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) и шкале PGA (общая оценка активности врачом).

Вторичными конечными точками были следующие:

- частота ответа по критериям SRI у пациентов со средней и высокой активностью СКВ (индекс SELENA–SLEDAI ⩾6);
- снижение среднего индекса SELENA–SLEDAI у всех пациентов;
- снижение среднего индекса SELENA–SLEDAI у больных со средней и высокой активностью СКВ;
- доля пациентов, у которых перестал определяться или снизился по крайней мере на 50% титр антител к нативной ДНК;
- частота обострений СКВ, сопровождающихся увеличением индекса SELENA–SLEDAI по крайней мере на 4 балла;
- изменение дозы глюкокортикостероидов в пересчете на преднизолон (стероидосберегающее действие) у всех пациентов;
- изменение дозы глюкокортикостероидов в пересчете на преднизолон у пациентов со средней и высокой активностью СКВ;
- отмена иммуносупрессивных препаратов.

Кроме того, исходно и через 12 мес определяли индекс необратимого повреждения внутренних органов SLICC/ACR [12] .

Безопасность лечения оценивали на основании серьезных нежелательных явлений, оппортунистических инфекций, злокачественных опухолей, серьезных инфузионных реакций и реакций гиперчувствительности.

Статистическая гипотеза не тестировалась, поэтому проводили только описательный статистический анализ. Для количественных переменных рассчитывали медиану (Me) [25-й; 75-й перцентили] или среднее значение и стандартное отклонение, для качественных – частоту и 95% доверительный интервал (ДИ). Медианы количественных показателей сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Анализ проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics 22.

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с СКВ, получавших белимумаб (n=24)

Показатели	Значение
Женщины, n (%)	19 (79,2)
Средний возраст, лет	37,5±11,8
Средний индекс SELENA-SLEDAI, баллы	6,1±4,2
Активность СКВ, n (%)	
низкая	12 (50)
средняя	7 (29,2)
высокая	5 (20,8)
Клинические проявления, n (%)	
артрит	24 (100)
кожная сыпь	22 (91,7)
эритема	15 (62,5)
капилляриты	4 (16,7)
анемия	15 (62,5)
плеврит, перикардит	13 (54,2)
лейкопения	12 (50)
лимфаденопатия	11 (45,8)
мочевой синдром	10 (41,7)
полимиалгии	10 (41,7)
феномен Рейно	10 (41,7)
периферическая полинейропатия	6 (25)
тромбоцитопения	6 (25)
пневмонит	4 (16,7)
хейлит и язвы ротовой полости	4 (16,7)
антифосфолипидный синдром	3 (12,5)
панцитопения	1 (4,2)
Иммунологические показатели, n (%)	
антинуклеарный фактор (АНФ)	24 (100)
антитела к нативной ДНК	19 (79,2)
снижение С3 и/или С4 комплемента	6 (25)
Лечение, n (%)	
глюкокортикостероиды	21 (87,5)
азатиоприн	7 (29,2)
микофенолата мофетил	6 (25)
гидроксихлорохин	19 (79,2)
Индекс SLICC/ACR ⩾1	13 (54,2)

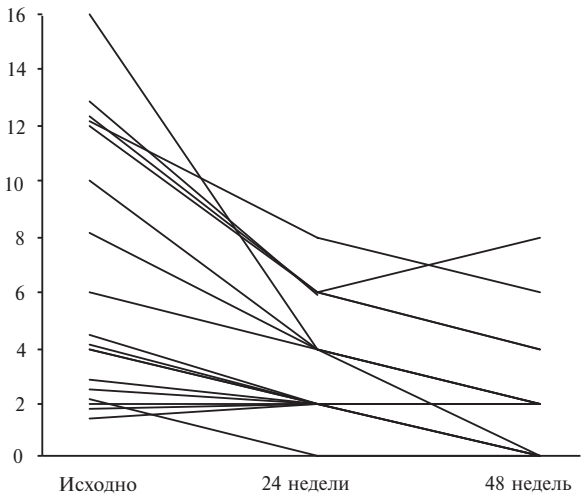


Рис. 1. Изменения индекса SELENA-SLEDAI у всех пациентов, включенных в исследование

Результаты

Клинико-демографическая характеристика пациентов. В исследование были включены 24 пациента с СКВ (19 женщин и 5 мужчин; медиана возраста 34 [30; 48] года) со средней длительностью заболевания 106,0±82,0 месяцев (табл. 1). У 12 (50,0%) больных исходно имелась низкая активность СКВ (индекс SELENA-SLEDAI 2-5), у 7 (29,2%) – средняя (индекс SELENA-SLEDAI 6-10), у 5 (20,8%) – высокая (индекс SELENA-SLEDAI ⩾11). Среднее значение индекса SELENA-SLEDAI составило 6,2±4,3 балла.

У большинства пациентов наблюдалось поражение суставов и кожи, реже встречалось поражение почек, проявлявшееся протеинурией субнефротического уровня с сохранной функцией почек, а также пневмонит, поражение периферической нервной системы, синдром Рейно и антифосфолипидный синдром. Антинуклеарный фактор (АНФ) был выявлен у всех пациентов, а антитела к ДНК в диагностически значимых титрах – у 19. Значение индекса SLICC/ACR у 13 больных составляло 1 и более, что указывало на наличие необратимого поражения различных органов и тканей. Все пациенты получали сопутствующую базисную терапию пероральными глюкокортикостероидами, гидроксихлорохином в дозе 200-400 мг/сут и/или иммуносупрессивными препаратами (азатиоприном или мофетилом микофенолатом).

Эффективность 48-недельной терапии белимумабом. На лечение ответили по критериям SRI 12 (50,0%) из 24 пациентов, в том числе 11 (91,7%) из 12 больных со средней и высокой активностью СКВ. Средний индекс SELENA-SLEDAI через 48 недель снизился с 6,1±4,3 до 1,9±2,1 во всей выборке ($p<0,05$; рис. 1) и с 9,2±3,6 до 2,6±2,5 у пациентов со средней и высокой активностью заболевания ($p<0,05$). Снижение иммунологической активности (титра антител к нативной ДНК) заболевания было отмечено у 12 (63,2%) из 19 пациентов. У 5 из них антитела к нативной ДНК перестали определяться.

Во время 48-недельной терапии белимумабом обострений СКВ зарегистрировано не было.

Во всей выборке медиана дозы глюкокортикостероидов была снижена с 11,3 [6,3; 20,0] до 7,5 [4,4; 10,0] мг/сут ($p<0,05$), а среди пациентов со средней и высокой активностью СКВ – с 17,5 [11,25; 20,0] до 10,0 [5,0; 10,0] мг/сут ($p<0,05$). У 8 (33,3%) из 24 пациентов доза глюкокортикостероидов была снижена по крайней мере вдвое. У 5 (38,5%) из 13 пациентов была прекращена цитостатическая терапия (у 1 – мофетила микофенолатом, у 4 – азатиоприном) в связи с сохранением ремиссии СКВ. Индекс повреждения SLICC/ACR через 48 мес не изменился.

Безопасность белимумаба. Ни у одного из наблюдаемых пациентов не отмечено реакций гиперчувствительности и серьезных постинфузионных реакций на введение белимумаба. Случаев злокачественных опухолей также не было. У одного пациента развился абсцесс мягких тканей левой ягодичной области, потребовавший хирургического вмешательства и назначения антибактериальной терапии. На время оперативного вмешательства было пропущено одно введение белимумаба, однако в последующем лечение было продолжено. Переносимость его была хорошей.

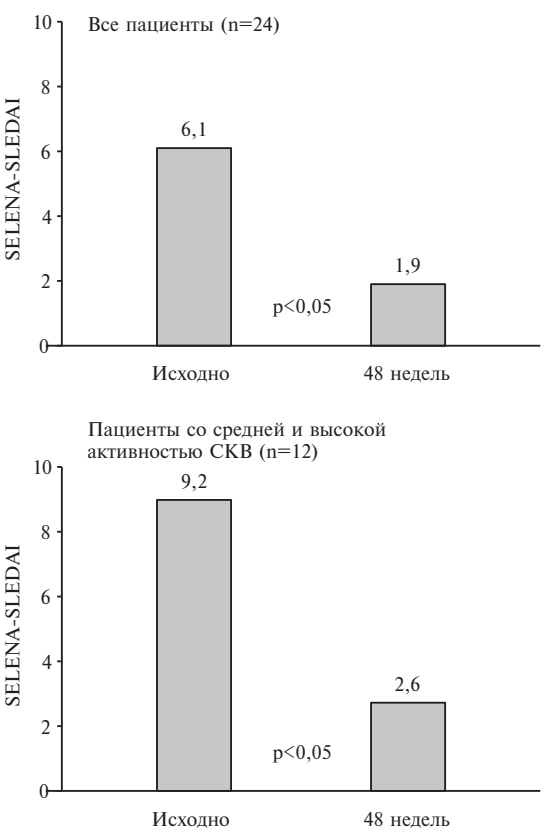


Рис. 2. Снижение среднего индекса SELENA-SLEDAI во всей выборке и у пациентов со средней и высокой активностью СКВ

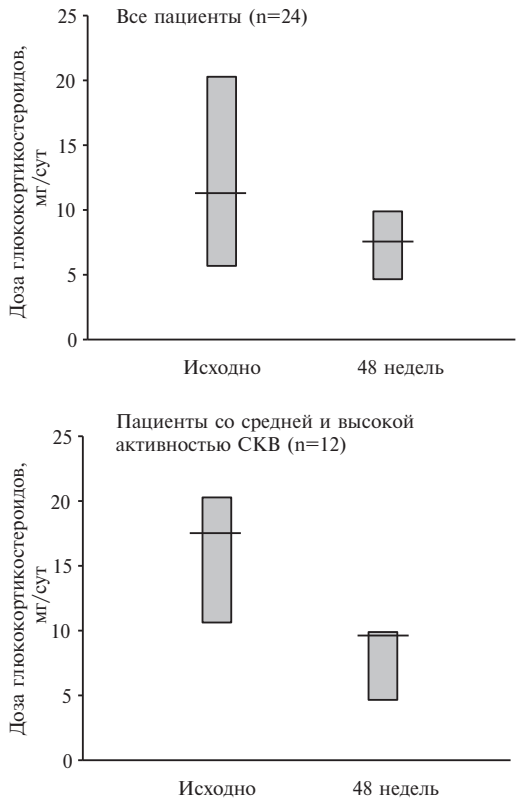


Рис. 3. Снижение медианы суточной дозы глюкокортикостероидов в пересчете на преднизолон во всей выборке и у пациентов со средней и высокой активностью СКВ

Обсуждение

Результаты нашего открытого неконтролируемого исследования, проводившегося в обычной клинической практике, продемонстрировали эффективность и безопасность белимумаба в дозе 10 мг/кг у пациентов с СКВ средней и высокой степени активности. Лечение этим препаратом в течение 48 недель привело к снижению индекса активности SELENA–SLEDAI, титра антител к нативной ДНК, а также позволило снизить дозу глюкокортикостероидов, а у части пациентов прекратить иммуносупрессивную терапию азатиоприном или мофетилом микофенолатом. Для оценки частоты ответа на лечение мы использовали индекс SRI, который применяли в двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях белимумаба. SRI предполагает определение степени снижения SELENA–SLEDAI и наличие признаков ухудшения течения СКВ по шкалам BILAG и PGA. У всех обследованных нами пациентов обострений СКВ во время лечения белимумабом отмечено не было, поэтому наличие ответа отражало снижение индекса SELENA–SLEDAI по крайней мере на 4 балла. Во всей выборке по этому критерию на терапию ответили 50% больных. Следует учитывать, что у половины пациентов, включенных в ретроспективное исследование, имелась низкая активность СКВ, а белимумаб применяли прежде всего для подавления сохраняющейся иммунологической активности и для профилактики обострений заболевания. У больных со средней и высокой активностью СКВ частота ответа на лечение по критерию SRI достигла 91,2%. Нельзя исключить, что эффективность белимумаба могла быть несколько завышенной за счет дизайна исследования, так как в открытых неконтролируемых исследованиях, которые проводятся в обычной клинической практике, частота ответа на лечение нередко оказывается выше, чем в двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях. Определенное значение могли иметь и особенности течения СКВ, не сопровождающейся тяжелым поражением почек и других внутренних органов, а также методология оценки индекса SRI (фактически снижению индекса SELENA–SLEDAI на 4 балла соответствует купирование артрита). Тем не менее, необходимо учитывать, что все пациенты, включенные в исследование, получали глюкокортикостероиды и/или гидроксихлорохин, а более половины – иммуносупрессивные препараты, которые не позволяли добиться полной ремиссии СКВ. Во время лечения белимумабом у пациентов со средней и высокой активностью СКВ было отмечено значительное снижение индекса SELENA–SLEDAI и медианы дозы глюкокортикостероидов, а также титра антител к нативной ДНК, что подтверждало эффективность препарата.

Переносимость препарата была хорошей. Мы не наблюдали реакций гиперчувствительности или серьезных постинфузионных реакций после введения белимумаба. Только у 1 пациента было зарегистрировано серьезное нежелательное явление (абсцесс в ягодичной области), которое могло быть связано с исследуемым препаратом. Тем не менее, после дренирования абсцесса и лечения антибиотиками терапия белимумабом была продолжена. Пациент завершил 48-недельный курс лечения ГИБП.

В России недавно были опубликованы результаты открытого проспективного исследования белимумаба у 16 больных СКВ с высокой и средней степенью активности (индекс SLEDAI-2K от 6 до 19 баллов, положительный антинуклеарный фактор, низкий уровень комплемента и высокий уровень антител к нативной ДНК) [13]. Терапия белимумабом в дозе 10 мг/кг внутривенно была эффективной в 62% случаев. Активность СКВ по SLEDAI-2K достоверно снизилась через 1 мес с 9,31±3,21 до 6,25±2,80 балла ($p<0,04$). Общая оценка активности болезни врачом по визуальной аналоговой шкале также снизилась с 19,25±6,60 до 13,68±3,97 мм ($p<0,01$) и достигла минимума (8,28±6,87 мм) через 10 мес. Достоверное снижение уровня антител к ДНК и повышение уровня С4-компонента комплемента отмечалось, соответственно, через 5 и 3 мес после начала лечения. У 6 из 10 пациентов, получивших полный курс терапии белимумабом, через 12 мес была достигнута ремиссия СКВ. Переносимость белимумаба была хорошей.

В регистрационные исследования BLISS-52 и BLISS-

76 были включены в целом 1684 пациентов с активной СКВ (индекс SELENA–SLEDAI ⩾6), у которых отсутствовали признаки волчаночного нефрита и поражения центральной нервной системы [6,7]. Больных рандомизировали на 3 группы и в течение 48 или 72 недель проводили лечение белимумабом в дозах 1 или 10 мг/кг или плацебо. В обоих исследованиях белимумаб в дозе 10 мг/кг достоверно превосходил плацебо по частоте ответа на лечение, который оценивали с помощью индекса SRI, а также вызывал более выраженное и стойкое снижение титра антител к двуспиральной ДНК и оказывал стероидосберегающее действие. В исследовании BLISS-52 через 52 недели доля пациентов, ответивших на лечение, в группах белимумаба 10 мг/кг и плацебо составила 58% и 44%, соответственно (p=0,0006), а в исследовании BLISS-76 – 43,2% и 33,5% (p=0,017). Предикторами ответа на лечение белимумабом были более высокая активность СКВ (SELENA–SLEDAI ⩾10), низкое содержание комплемента, повышенные уровни антител к ДНК и лечение глюкокортикостероидами [14]. В исследованиях II-III фазы лечение белимумабом было безопасным, а частота нежелательных явлений, в том числе серьезных инфекций, достоверно не отличалась между группами сравнения [15].

После регистрации белимумаба изучение его эффективности и безопасности было продолжено в неконтролируемых наблюдательных исследованиях, в частности в исследовании OBSErve (Evaluation Of Use of Belimumab in Clinical Practice Settings), которое проводится в разных странах. В США в это исследование были включены около 500 больных СКВ, получивших по крайней мере 8 инфузий белимумаба [16]. Клинический ответ на лечение оценивали у 277 больных, завершивших 2-летнюю терапию белимумабом. В этой выборке через 6 мес улучшение по крайней мере на 50% было отмечено у 48,7% больных. При продолжении лечения отмечалось дальнейшее улучшение состояния пациентов. Исходно 77,0% больных получали глюкокортикостероиды в средней дозе 19,9 мг/сут в пересчете на преднизолон. Через 6 мес доза глюкокортикостероидов была снижена до 8,4 мг/сут, а через 24 мес – до 6,1 мг/сут. Лечение белимумабом привело также к снижению доли пациентов, у которых определялись антитела к ДНК, с 69,1% исходно до 63,0% через 6 мес, 50,9% через 12 мес и 48,6% через 24 мес.

Сходные результаты были получены в исследовании OBSErve, проводившемся в Германии [17]. В исследование были включены 102 больных СКВ средне-тяжелого и тяжелого течения. Через 6 мес после начала лечения белимумабом уменьшение активности болезни по крайней мере на 20% (по оценке врачей) было отмечено у 78% больных, по крайней мере на 50% – у 42%. Средний индекс SELENA-SLEDAI снизился с 10,6 до 5,6. Кроме того, лечение белимумабом позволило уменьшить дозу пероральных глюкокортикостероидов в среднем с 13,7 до 7,6 мг/сут, в том числе с 17,5 до 8,6 мг/сут у больных, у которых исходно она превышала 7,5 мг/сут. Терапия белимумабом была прекращено только у 6 пациентов.

Дизайн исследований BLISS-52 and BLISS-76 не предполагал изучение эффективности и безопасности белимумаба у пациентов с волчаночным нефритом, поэтому препарат не рекомендуется применять для лечения больных СКВ со среднетяжелым и тяжелым поражением почек. Тем не менее, опубликованы данные, демонстрирующие возможную эффективность белимумаба при волчаночном нефрите. S. Sciascia и соавт. провели систематизированный обзор клинических исследований белимумаба для оценки результатов его применения у пациентов с поражением почек [18]. В целом 234 больных волчаночным нефритом получали белимумаб. У 129 (55,1%) из них было отмечено улучшение показателей функции почек, в частности уменьшение медианы протеинурии на 38%. В настоящее время проводится клиническое исследование III фазы с целью изучения эффективности и безопасности белимумаба у больных активным волчаночным нефритом (NCT01639339)

Разработана подкожная форма белимумаба (в Российской Федерации она пока не зарегистрирована), применение которой позволит сделать длительную терапию более удобной для пациентов. Эффективность и безопасность новой формой были установлены в 52-недельном рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, в которое были включены 836 больных СКВ с высокой и средней активностью (индекс SELENA-CLEDAI ⩾8) [19]. Пациенты были рандомизированы на две группы (2:1) и в течение года получали лечение белимумабом в дозе 200 мг подкожно или плацебо каждую неделю на фоне стандартной терапии. Доля пациентов, ответивших на лечение, в группе белимумаба достоверно превышала таковую в группе плацебо (61,4% и 48,4%, соответственно; p=0,0006). Кроме того, лечение белимумабом сопровождалось значительным увеличением медианы времени до развития обострения СКВ (171,0 и 118,0 дней, соответственно; p=0,0004) и процента пациентов, которым удалось снизить дозу глюкокортикостероидов по крайней мере на 25% (18,2% и 11,9%, соответственно; p=0,0732). Частота серьезных нежелательных явлений была сопоставимой в двух группах (10,8% и 15,7%, соответственно). Частота гипогаммаглобулинемии при лечении белимумабом была очень низкой (0,9%) и не отличалась от таковой в группе плацебо (1,4%).

Ограничениями нашего исследования были небольшое количество включенных в него пациентов, ретроспективный дизайн и отсутствие контрольной группы. Однако эффективность и безопасность белимумаба у больных СКВ установлены в крупных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях. В связи с этим целью исследования было обобщить опыт применения препарата в обычной клинической практике.

Заключение

Результаты ретроспективного исследования, проводившегося в обычной клинической практике, показали,

что терапия белимумабом в дозе 10 мг/кг внутривенно в течение 48 недель вызывает снижение активности СКВ и оказывает стероидосберегающее действие. Переносимость препарата была хорошей. Мы наблюдали только одно серьезное нежелательное явление (абсцесс в ягодичной области, потребовавший дренирования и антибиотикотерапии), после купирования которого пациент продолжил лечение белимумабом. У пациентов с СКВ прогноз часто зависит от поражения почек. В связи с этим представляет интерес дальнейшее изучение эффективности белимумаба у пациентов с волчаночным нефритом, в том числе в комбинации с ритуксимабом.

1. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. J Clin Pathol 2003;56:481-90.
2. Moore PA, Belvedere O, Orr A, et al. BLyS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. Science 1999;285:260-3.
3. Petri M, Stohl W, Chatham W, et al. Association of plasma B lymphocyte stimulator levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2008;58:2453-9.
4. Burness CB, McCormack PL. Belimumab: in systemic lupus erythematosus. Drugs 2011;71:2435-44.
5. Castro SG, Isenberg DA. Belimumab in systemic lupus erythematosus (SLE): evidence-to-date and clinical usefulness. Ther Adv Musculoskel Dis 2017;9(3): 75–85.
6. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2011;63: 3918–30.
7. Navarra S, Guzman R, Gallacher A, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2011;377:721–31.
8. Kleinmann JF, Tubach F, Le Guern V, et al. International and multidisciplinary expert recommendations for the use of biologics in systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev 2017 Apr 18. pii: S1568-9972(17)30108-8.
9. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2012;64:2677–86.
10. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 2005;353:2550–8
11. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ, et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. Arthritis Rheum 2009;61(9):1143-51.
12. Gladman DD, Goldsmith CH, Urowitz MB, et al. The Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology (SLICC/ACR) Damage Index for Systemic Lupus Erythematosus International Comparison. J Rheumatol 2000;27(2):373.
13. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Меснянкина А.А. и др. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисты®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология 2016;54(1):31-7.
14. Van Vollenhoven R, Petri M, Cervera R, et al. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. Ann Rheum Dis 2012;71:1343–9.
15. Wallace D, Navarra S, Petri M, et al. Safety profile of belimumab: pooled data from placebo-controlled phase 2 and 3 studies in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2013;22:144–54.
16. Collins C, Dall'Era M, Kan H, et al. Response to belimumab among patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice settings: 24-month results from the OBSErve study in the USA. Lupus Sci Med 2016;3:e000118.2016.
17. Schwarting A, Schroeder JO, Alexander T, et al. First real-world insights into belimumab use and outcomes in routine clinical care of systemic lupus erythematosus in Germany: results from the OBSErve Germany Study. Rheumatol Ther 2016;3(2):271-90.
18. Sciascia S, Radin M, Yazdany J, et al. Efficacy of belimumab on renal outcomes in patients with systemic lupus erythematosus: A systematic review. Autoimmun Rev 2017;16:287-93.
19. Stohl W, Schwarting A, Okada M, et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in systemic lupus erythematosus: a fifty-two-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheumatol 2017;69(5):1016-27.

Efficacy and safety of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus: retrospective study

P.I. Novikov, E.S. Vinogradova, N.M. Bulanov, A.D. Meshkov, S.V. Moiseev

Aim. To evaluate the efficacy and safety profile of belimumab 10 mg/kg intravenously in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Material and methods. In a retrospective study, 24 adult patients (19 females and 5 males, median age of 34 years) with SLE were treated with belimumab 10 mg/kg for 48 weeks. A primary end-point was response to treatment (a >4-point reduction in SELENA–SLEDAI score and no deterioration from baseline in BILAG and physician's global assessment scales) in the full analysis set population. We also studied the efficacy of belimumab in patients with moderate to high disease activity, its impact on the immunological indices of activity and the steroid-sparing effect.

Results. At baseline, 12 patients had low disease activity and 12 patients presented with moderate to high activity of SLE. All patients received concomitant treatment with corticosteroids, hydroxychloroquine 200-400 mg daily and/or immunosuppressive agents. A response to belimumab treatment was achieved in 12 of 24 patients (50.0%) in the full analysis set population and 11 of 12 patients (91.7%) with moderate to high disease activity. Average SELENA-SLEDAI score in these groups of patients decreased from 6.1±4.3 to 1.9±2.1 ($p<0.05$) and from 9.2±3.6 to 2.6±2.5 ($p<0.05$), respectively. Immunological activity improved in 12 (63.2%) of 19 patients. In the full analysis set population, median dose of corticosteroids was reduced from 11.3 to 7.5 mg daily ($p<0.05$), while in patients with moderate to high disease activity, it was reduced from 17.5 to 10.0 mg daily ($p<0.05$). Immunosuppressive agents were discontinued in 5 (38.5%) of 13 patients. One patient developed serious adverse event (abcess) that did not require discontinuation of belimumab therapy.

Conclusion. Belimumab 10 mg/kg reduced activity of SLE and had steroid-sparing effect and favorable safety profile.

Key words. *Systemic lupus erythematosus, belimumab, efficacy, safety.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (2), 45-50.

Эффективность лечения больных острым трахеобронхитом вирусной этиологии с использованием фенспирида

В.Р. Межебовский

ФГБОУ ВО "Оренбургский государственный медицинский университет" Минздрава Российской Федерации

Цель. Изучение эффективности фенспирида в комплексной терапии острого трахеобронхита вирусной этиологии (ОРВИ).

Материал и методы. В феврале-марте 2017 г. в рандомизированное проспективное контролируемое исследование в параллельных группах были включены 30 взрослых мужчин и женщин в возрасте от 18 до 70 лет с острым трахеобронхитом вирусной этиологии (ОРВИ). Пациенты основной группы (n=15) получали фенспирид (Эпистат, "Гедеон Рихтер") в дозе 80 мг 3 раза в сутки в сочетании с противовирусными и симптоматическими средствами, а пациенты группы сравнения (n=15) – только противовирусные и симптоматические препараты. Критериями оценки эффективности лечения были продолжительность и выраженность кашля, повышения температуры тела, одышки, болей в грудной клетке, хрипов в легких и выделения мокроты в течение первых 5 дней лечения.

Результаты. Все пациенты завершили исследование. В основной группе продолжительность кашля и выделения мокроты от начала терапии была меньше, чем в группе сравнения (кашель: 3,1±0,4 и 4,5±0,5 дней, выделение мокроты: 2,1±0,5 и 4,1±0,5 дней, соответственно, $p<0,05$). Различий в выраженности и продолжительности повышения температуры тела, одышки, болей в грудной клетки и хрипов в легких не выявлено.

Заключение. Применение фенспирида в качестве стартовой терапии у взрослых больных острым трахеобронхитом позволяет сократить продолжительность кашля и выделения мокроты.

Ключевые слова. *Острый трахеобронхит, лечение, фенспирид, Эпистат.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (2), 52-54.

В настоящее время продолжается поиск принципиально новых подходов к лечению больных острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), что обусловлено недостаточной эффективностью существующих на сегодня методов терапии этой группы заболеваний [1,2]. Наиболее частой формой гриппа и ОРВИ является острый трахеобронхит, который нередко протекает весьма мучительно для пациента ввиду интенсивного, надсадного кашля и нарушения секреторной функции слизистой оболочки респираторного тракта, иногда с выраженной интоксикацией, одышкой, болями в грудной клетке и катаральными явлениями в легких. Поэтому кроме этиотропной противовирусной терапии, оказались востребованными и другие направления в лечении больных с ОРВИ – симптоматическая и патогенетическая терапия [3].

Фенспирид давно знаком практикующим врачам, поскольку уже более десяти лет используется как вспомогательное противовоспалительное средство в терапии заболеваний органов дыхания, особенно у детей. Фенспирид влияет на обмен арахидоновой кислоты, уменьшая синтез ее производных – простагландинов и лейкотриенов. Описаны также антагонизм препарата в отношении α_1- и H_1-рецепторов, уменьшение высвобождения цитокинов с одновременной стимуляцией нервных волокон бронхиальной стенки. Этими свойствами фенспирида объясняют выраженный противовоспалительный эффект у больных с воспалением верхних и нижних дыхательных путей [4].

Фенспирид часто применяют для комплексной терапии бронхиальной астмы, хронического бронхита и других хронических воспалительных заболеваний системы дыхания. Настоящее исследование было ориентировано на применение фенспирида в период максимального разгара острого инфекционного воспаления дыхательных путей в качестве стартовой терапии.

Целью исследования было изучить эффективность фенспирида в комплексной терапии острого трахеобронхита вирусной этиологии (ОРВИ).

Материал и методы

В рандомизированное проспективное контролируемое 7-дневное исследование в параллельных группах были включены 30 взрослых мужчин и женщин, заболевших острым трахеобронхитом вирусной этиологии (ОРВИ) в феврале-марте 2017 г. Заболевание диагностировали и оценивали его тяжесть в соответствии с международной шкалой оценки тяжести симптомов бронхита (Bronchitis Severity Score, BSS).

Критериями включения были возраст от 20 до 75 лет, наличие признаков острого трахеобронхита вирусной этиологии (ОРВИ) в течение не более 2-3-х суток, отсутствие других заболеваний, сопровождающихся кашлем (хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, ишемической болезни сердца, туберкулеза, пневмонии), приема β-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ и т.д.

Адрес: Оренбург: 460000, Советская ул., 6

Пациенты были распределены методом случайной выборки (метод “слепых конвертов”) на основную группу (n=15) и группу сравнения (n=15). Все больные получали противовирусную терапию в виде осельтамивира, ингавирина или индуктора интерферонов кагоцела в сочетании с симптоматическими средствами (обычно короткодействующими симпатомиметиками типа сальбутамола в дозирующем аэрозольном ингаляторе) и мукорегуляторами (мукалтином или амброксолом). Больным основной группы был дополнительно назначен фенспирид (Эпистат, “Гедеон Рихтер”) в таблетках по 80 мг 3 раза в сутки в течение 7 дней.

В первый день у пациентов обеих групп оценивали клиническое состояние путем изучения анамнеза, клинического осмотра, флюорографии органов грудной клетки, общих анализов крови, мочи и мокроты, биохимического исследования крови. На второй день получали письменное информированное согласие на участие в исследовании, оценивали выраженность признаков бронхита по BSS и проводили рандомизацию (визит 1). Фенспирид назначали на 7 дней в первые 3 дня от начала заболевания. На 3-й день от начала терапии (3-6-й дни от начала заболевания, визит 2) оценивали динамику частоты и выраженности кашля, выделения мокроты, температуры, одышки, хрипов в легких и болей в грудной клетке при кашле. На 7-й день терапии (7-10-й день от начала заболевания, визит 3) завершали лечение и оценивали его результат.

Результаты клинических наблюдений обрабатывали непараметрическими методами критерия знаков и Вилкоксона-Уайта-Уитни и определяли показатель достоверности различий по Фишеру-Стьюденту.

Результаты

Пациенты двух групп существенно не отличались по полу и возрасту (табл. 1). В обеих группах преобладали женщины (66,6% в основной и 60,0% в группе сравнения) и лица моложе 50 лет (80,0%). Все больные завершили исследование.

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

Показатели	Основная группа (n=15)	Группа сравнения (n=15)
Пол		
Мужчины	5 (33,4)	6 (40,0)
Женщины	10 (66,6)	9 (60,0)
Возраст, лет		
18-29	7 (46,7)	5 (33,3)
30-49	6 (40,0)	6 (40,0)
50-75	2 (13,3)	4 (26,7)

В начале лечения интенсивный кашель наблюдался у всех больных. У пациентов основной группы кашель прекратился раньше, чем в группе сравнения (3,1±0,4 и 4,5±0,5 дней, соответственно; $p<0,05$) (рис. 1). Ко второму визиту он сохранялся только у 2 пациентов основной группы и 7 больных группы сравнения. В начале лечения мокрота в различном количестве выделялась у 14 из 15 больных основной группы и у 13 из 15 больных контрольной группы. Выделение мокроты у больных основной группы исследования прекратилось быстрее, чем в группе сравнения (2,1±0,5 и 4,1±0,5 дней, соответственно; $p<0,05$) (рис. 1).

Выраженность и продолжительность сохранения повышенной температуры тела, одышки, болей в грудной клетке при кашле и хрипов в легких у больных двух групп не отличались (табл. 2).

Каких-либо нежелательных побочных эффектов во время приема фенспирида ни у одного больного отмечено не было.

ТАБЛИЦА 2. Результаты лечения в двух группах больных острым трахеобронхитом

Симптомы	Группы	Количество больных с симптомом/ выраженность симптома (баллы по BSS)			Продолжительность симптома, дни
		Исходно	3 дня	7 дней	
Кашель	Основная группа	15	2*	0	3,1±0,4*
		2,5±0,4	1,0±0,8	0	
	Группа сравнения	15	7*	2	4,5±0,5*
		2,5±0,5	1,3±0,6	1,0±0,8	
Выделение мокроты	Основная группа	14	0	0	2,1±0,5*
		2,5±0,5	0	0	
	Группа сравнения	13	4	2	4,1±0,5*
		2,4±0,5	1,3±0,8	1,2±0,9	
Лихорадка	Основная группа	2	0	0	1,5±0,8
		1,0±0,9	0	0	
	Группа сравнения	2	0	0	2,0±0,9
		1,0±0,9	0	0	
Одышка	Основная группа	2	0	0	1,5±0,9
		1,0±0,9	0	0	
	Группа сравнения	3	0	0	1,0±0,8
		1,7±1,0	0	0	
Боли в грудной клетке	Основная группа	3	0	0	2,0±1,0
		2,0±1,0	0	0	
	Группа сравнения	2	0	0	1,5±1,1
		2,0±1,1	0	0	
Хрипы в легких	Основная группа	2	0	0	1,0±0,8
		2,0±1,1	0	0	
	Группа сравнения	3	0	0	1,0±0,8
		1,7±1,0	0	0	

Примечание: *$p<0,05$

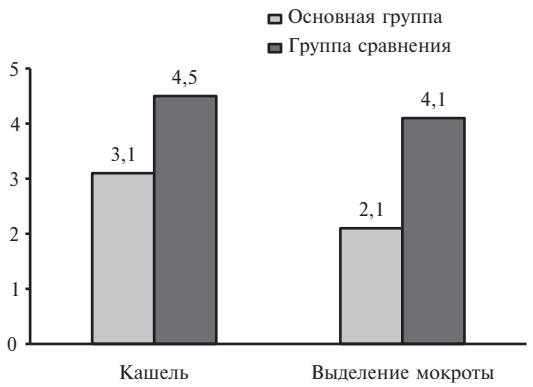


Рис. 1. Средняя продолжительность сохранения кашля и выделения мокроты (дни) у больных острым трахеобронхитом вирусной этиологии в зависимости от терапии

Обсуждение

Результаты представленного исследования подтверждают старую истину о том, что в лечении заболеваний, сопровождающихся нарушением функции различных систем (каковыми являются грипп и ОРВИ), следует, кроме этиотропной терапии, использовать средства различного патогенетического действия. С учетом механизмов развития респираторных вирусных инфекций очевидна необходимость дополнительной терапии с целью уменьшения воспаления, которое всегда присутствует в респираторном тракте после вирусной атаки, и назначения средств, обладающих бронходилатирующими свойствами и нормализующих бронхиальную секрецию. Этими качествами, судя по публикациям многих авторов, в полной мере обладает фенспирид (Эпистат) [5].

При планировании данного исследования расчет строился на том, что противовоспалительные, бронходилатирующие и уменьшающие дискринию свойства фенспирида в период острого воспаления у больных гриппом и ОРВИ будут вполне уместны, а использование фенспирида на стартовом этапе комплексной терапии позволит улучшить результаты лечения. Этот расчет оправдался в отношении кашля и дискринии, которые мучительны для больных гриппом и ОРВИ и значительно ухудшают их состояние. Кашель и выделение мокроты прекратились быстрее у пациентов, получавших помимо антивирусной терапии фенспирид. Такие симптомы, как лихорадка, одышка, боли в грудной клетке и хрипы в легких, в начале наблюдения у большинства больных отсутствовали, поэтому различий в динамике этих показателей получено не было.

На следующем этапе исследований представляется логичным дальнейшее изучение фенспирида у больных с тяжелыми формами острого трахеобронхита, а также на этапе реконвалесценции.

Заключение

Использование фенспирида (Эпистат, “Гедеон Рихтер”) в комплексной стартовой терапии острого трахеобронхита вирусной этиологии сокращает продолжительность кашля и выделения мокроты. В рекомендуемых дозах фенспирид не вызывает побочных нежелательных явлений.

1. Давидовская Е.И. Рациональная фармакотерапия респираторных вирусных инфекций. Мед. новости 2006;12:1-5.
2. Исаков В.А. Терапия тяжелого гриппа. Аллергол. иммунол 2002;3(1):385-9.
3. Плуса Т., Навацка Д. Эффективность и переносимость фенспирида у взрослых больных с острыми респираторными заболеваниями. Лечащий врач 2000;1:46-8.
4. Герасимова А.С., Митрошина С.Ю., Купрюшина Н.В. и др. Клинико-морфологические особенности течения внебольничных пневмоний в эпидемию гриппа A/H1N1. Пульмонология 2012;4:56-61.
5. Полевщиков А.В. Фенспирид (Эреспал) – рациональные направления использования. Клин фармакол тер 2002;11(5):37-40.

Efficacy of fenspiride in the treatment of patients acute viral tracheobronchitis

V.R. Mezhebovsky

Aim. To evaluate the efficacy and safety of fenspiride in patients with acute viral tracheobronchitis.

Material and methods. From February to March 2017, thirty adult patients aged of 18 to 70 years with acute viral tracheobronchitis were enrolled into the randomized, prospective, parallel, controlled trial and distributed into two groups. Fifteen patients were treated with fenspiride 80 mg t.i.d. in combination with antiviral and symptomatic medications, while fifteen patients in the control group were treated only with antiviral and symptomatic drugs. Criteria of efficacy of treatment included duration and intensity of cough, sputum expectoration, fever, dyspnoe and chest pain within the first 5 days.

Results. All patients completed the trial. In the study group the duration of cough and sputum expectoration was shorter than in the control group (cough: 3.1±0.4 and 4.5±0.5 days, sputum expectoration: 2.1±0.5 and 4.1±0.5 days, respectively, $p<0.05$). The duration and intenisity of fever, dyspnoe and chest pain were comparable in the two groups.

Conclusion. Treatment with fenspiride resulted in shortening of cough and sputum expectoration in patients with acute viral tracheobronchitis.

Key words. *Acute tracheobronchitis, treatment, fenspiride.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (2), 52-54.

Клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности инъекций абоботулотоксина типа А (Диспорт®) при использовании мультифокальной и традиционной техники в области лба

А.Н. Саромыцкая[1], В.В. Атаманов[2]

[1]Центр эстетической медицины "Профессионал", клиника пластической хирургии "АССОЛЬ", Волгоград, Университет Максимилиана - Людвига (Мюнхен, Германия), [2]Отделение пластической и реконструктивной хирургии Новосибирского филиала ФГУ "МНТК Микрохирургия глаза", Новосибирск.

Широкое распространение методик ботулинотерапии в эстетической практике для коррекции мимических морщин требует разработки новых техник инъекций препаратов ботулотоксина типа А (БТА) и усовершенствования традиционных подходов.

Цель. Сравнить эффективность и безопасность мультифокальной и традиционной техники введения БТА при коррекции мимических морщин в области лба.

Материал и методы. В рандомизированном проспективном открытом клиническом исследовании 30 пациентов (в возрасте 28-64 года) с мимическими морщинами различной степени тяжести в области лба, межбровья и наружного угла глаза были распределены на две группы (1:1) и получали инъекции БТА (Диспорт®) с использованием мультифокальной и традиционной техники введения. При коррекции морщин области лба с использованием мультифокальной техники доза БТА составляла 1-2 ЕД на точку инъекции, при применении традиционной техники – 5-10 ЕД на точку инъекции, при коррекции морщин области глабеллы – 2-12 ЕД и 15 ЕД, соответственно, при коррекции морщин области наружного угла глаза – 2-4 ЕД и 10 ЕД. Локализация точек инъекции определялась индивидуальным клиническим паттерном мимической активности мышц лба, глабеллы и наружного угла глаза. Изменения оценивали при помощи шкалы глобального эстетического улучшения GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale) и 4-балльной шкалы для оценки степени тяжести морщин лба, межбровья и наружного угла глаза, а также по шкале удовлетворенности пациента PSS (Patient's Satisfaction Score) и врача PhSS (Physician's Satisfaction Score) и суммарной градуированной шкале DGS (Definitive Graduated Score) через 3 недели и 4 месяца после инъекции.

Результаты. Среднее изменение по шкале глобального эстетического улучшения GAIS составило 2,5 балла при использовании мультифокальной техники и 2,0 балла при использовании традиционной техники, по 4-балльной шкале для оценки степени тяжести лобных морщин – 2,0 и 1,5 балла, соответственно, по 4-балльной шкале для оценки степени тяжести морщин межбровья – 2,5 и 2,0 балла, по 4-балльной шкале для оценки степени выраженности морщин наружного угла глаза – 2,0 и 1,0 балл. При использовании мультифокальной техники нежелательных явлений отмечено не было, а при применении традиционной техники они наблюдались у 3 пациентов. При применении мультифокальной техники средний индекс по суммарной шкале DGS через 3 недели составил 18,0 баллов, через 4 месяца – 17,5 баллов, при традиционной технике – 17,2 и 16,5 баллов, соответственно.

Заключение. Мультифокальная техника инъекций препарата БТА при коррекции морщин в области лба, глабеллы и наружного угла глаза характеризуется большими эффективностью и безопасностью по сравнению с традиционной техникой и может быть рекомендована для использования в клинической практике врачей эстетического профиля.

Ключевые слова. *Абоботулотоксин типа А, мультифокальная техника инъекций, эффективность, безопасность.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (2), 56-61.

Широкое распространение методик ботулинотерапии в эстетической практике для коррекции мимических морщин требует разработки новых техник инъекций препаратов ботулотоксина типа А (БТА) и усовершенствования традиционных подходов [1-3]. На смену традиционным подходам с выбором нескольких точек инъекции в наиболее гиперактивные мышечные волокна приходит новая стратегия эстетического омоложения при помощи препаратов БТА [4-7]. БТА блокирует синаптические нервные импульсы к мышечным волокнам, в результате чего происходит локальное подавление мимической активности. Инъекции в ограниченное количество точек таргетной мышцы не позволяют обеспечить полноценное локальное подавление мимической активности всех мышечных пучков [8-10]. При определении индивидуального паттерна активности мышцы у каждого пациента сохра-

Адрес: 400001 Волгоград, ул. Грушевская, 10, Клиника пластической хирургии "Ассоль"

няется вероятность появления компенсаторной гиперактивности мышцы после процедуры, что может снизить удовлетворенность пациентов или привести к отказу от повторной эстетической коррекции при помощи БТА. Кроме того, традиционные методы введения БТА предполагают использование высоких доз препарата, что повышает вероятность возникновения нежелательных явлений после процедуры [11-13]. Применение малых доз БТА в сочетании с инновационной мультифокальной техникой введения препарата позволяет сохранить индивидуальные естественные пропорции лица и гармонично скорректировать избыточную мимическую экспрессию и морщины в области лба [14-17].

Целью клинического исследования была оценка эффективности, профиля безопасности и степени удовлетворенности пациентов и врача после проведения инъекционной процедуры с применением мультифокальной и традиционной техники введения препарата БТА при коррекции мимических морщин области лба, межбровья и наружного угла глаза.

Материал и методы

Дизайн исследования. Рандомизированное проспективное открытое клиническое исследование было проведено на базе клиники пластической хирургии “АССОЛЬ” с сентября 2015 г. по июль 2016 г. в соответствии с этическими нормами и с соблюдением национального законодательства.

Критерии включения и исключения. Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет и выраженность морщин более 3 баллов по 4-балльной шкале оценки степени тяжести лобных морщин, морщин межбровья и “гусиных лапок”. Критерии исключения: лечение БТА в последние 4 месяца, пластические операции в анамнезе, использование неперманентных материалов в области лица в анамнезе, наличие тяжелых соматических заболеваний, гиперчувствительность к компонентам препаратов БТА, резистентность к БТА.

Рандомизация. Пациентов случайным образом распределяли на две группы в соотношении 1:1 и проводили инъекции БТА с использованием традиционной и мультифокальной техники введения препарата в область лба для коррекции мимических морщин. Для рандомизации использовали рандомизационные листы, созданные компьютерной программой STATISTICA.

ТАБЛИЦА 1. Общая шкала эстетического улучшения (Global Aesthetic Improvement Scale - GAIS)

Баллы	Оценка	Определение
3	Значительное улучшение	Оптимальный эстетический результат
2	Умеренно выраженное улучшение	Заметное улучшение внешнего вида по сравнению с исходным, но недостаточное для пациента
1	Улучшение	Заметное улучшение внешнего вида по сравнению с исходным
0	Без изменений	Внешний вид близок к исходному
-1	Ухудшение	Внешний вид хуже исходного
-2	Умеренно выраженное ухудшение	Заметное ухудшение внешнего вида по сравнению с исходным
-3	Значительное ухудшение	Значительное ухудшение внешнего вида по сравнению с исходным

ТАБЛИЦА 2. Четырехбалльная шкала для оценки степени тяжести морщин

Баллы	Степень выраженности морщин
0	Нет морщин
1	Слабо выраженные морщины
2	Умеренные морщины
3	Выраженные морщины

ТАБЛИЦА 3. Шкалы удовлетворенности пациента (PSS) и врача (PhSS), баллы

Интерпретация	PSS	PhSS
Очень плохой результат	1	1
	2	2
	3	3
	4	4
	5	5
	6	6
	7	7
	8	8
	9	9
Очень хороший результат	10	10

Схемы лечения. Содержимое каждого флакона БТА (Диспорт®) 500 ЕД разводили в 2,5 мл 0,9% раствора NaCl (300 ЕД разводили в 1,8 мл 0,9% раствора NaCl). При использовании традиционной техники введения препарата в области лба количество точек составляло 4-6, в области межбровья – 3-5, в области наружного угла глаза – 3-4, в зависимости от анатомического строения области. При

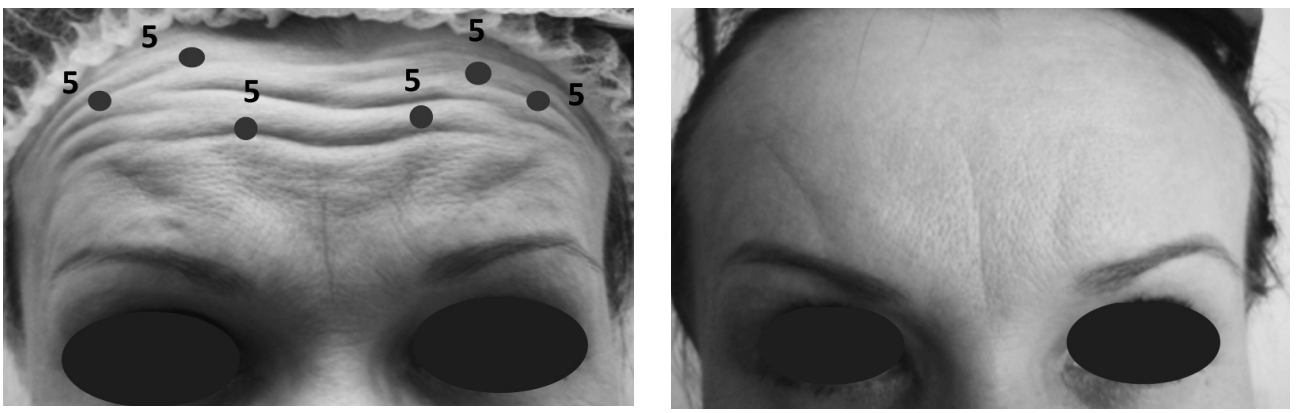


Рис. 1. Фото пациентки до и через 3 недели после инъекции по традиционной технике (сокращение *m. frontalis*). Здесь и на рис. 2-8 указаны точки введения и дозы БТА

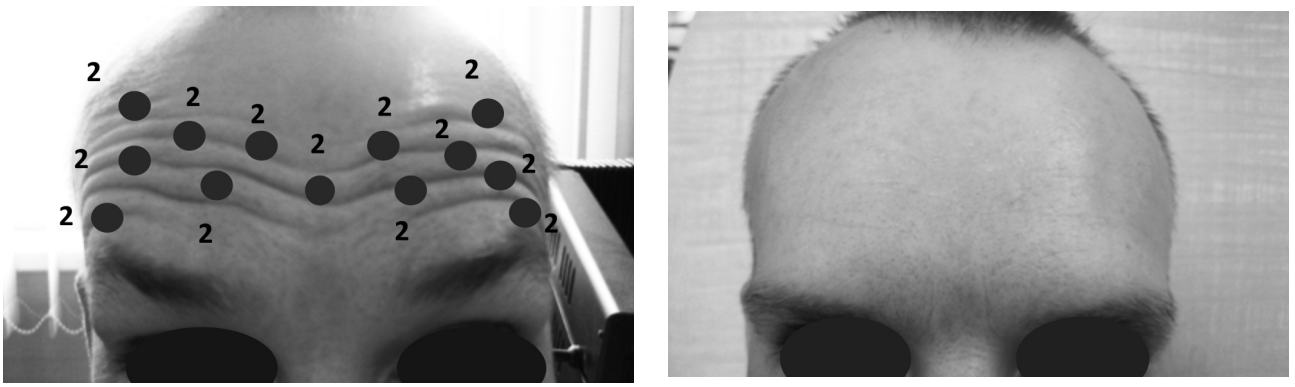


Рис. 2. Фото пациента до и через 3 недели после инъекции по мультифокальной технике (сокращение *m. frontalis*)

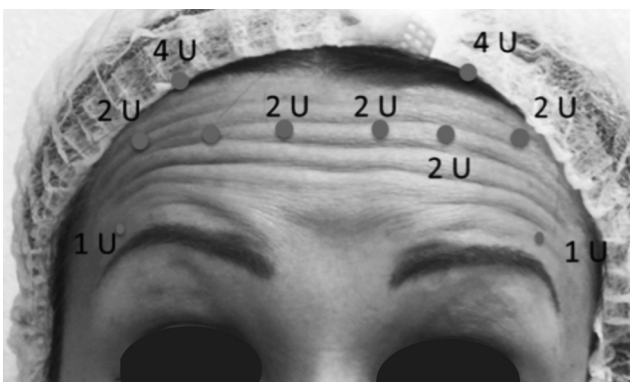


Рис. 3. Фото пациентки до инъекции по мультифокальной технике (сокращение *m. frontalis*): прямой равномерно-горизонтальный паттерн мимической активности лба

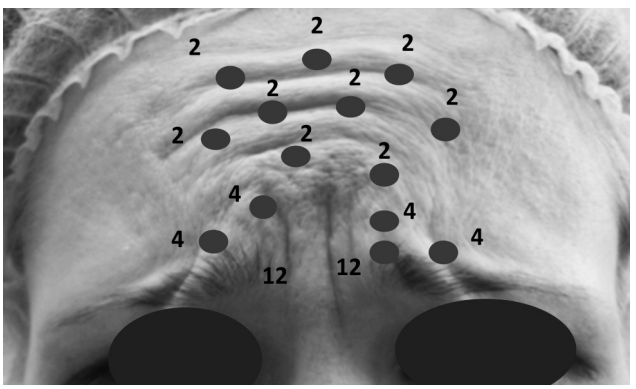


Рис. 4. Фото пациентки до инъекции по мультифокальной технике (сокращение *m. frontalis, m. procerus, m. corrugator supercilii*)

применении мультифокальной техники введения препарата Диспорт® также учитывали индивидуальный мимический паттерн активности мышц лба, глабеллы и наружного угла глаза. При коррекции морщин области лба с использованием мультифокальной техники доза БТА (Диспорт®) составляла 1-2 ЕД на точку инъекции, при применении традиционной техники – 5-10 ЕД на точку инъекции, при коррекции морщин области глабеллы – 2-12 ЕД и 15 ЕД, соответственно, при коррекции морщин области наружного угла глаза – 2-4 ЕД и 10 ЕД. Инъекции проводились в область *m. frontalis, m. procerus, m. corrugator supercilii* и *m. orbicularis oculi* (рис. 1-8).

Критерии эффективности и безопасности. Изменения оценивали при помощи шкалы глобального эстетического улучшения GAIS (Global Aesthetic Improvement Scale) и 4-балльной шкалы для оценки степени тяжести морщин лба, межбровья и наружного угла глаза (табл. 1, 2), а также по шкале удовлетворенности пациента (PSS) и врача (PhSS) и суммарной градуированной шкале DGS через 3 недели и 4 месяца после инъекции. Индекс по шкале DGS представ-

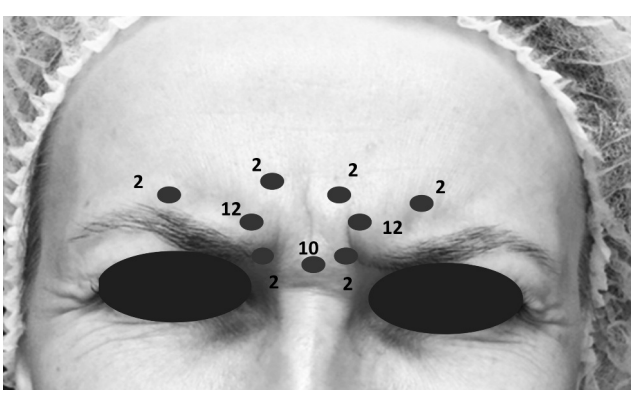


Рис. 5. Фото пациентки до инъекции по мультифокальной технике (состояние при сокращении *m. procerus u m. corrugator supercilii*). U-паттерн мимической активности мышц межбровья

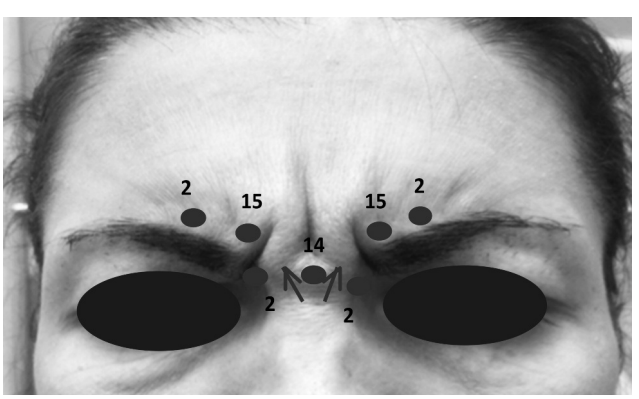


Рис. 6. Фото пациентки до инъекции по мультифокальной технике (состояние при сокращении *m. procerus u m. corrugator supercilii*)

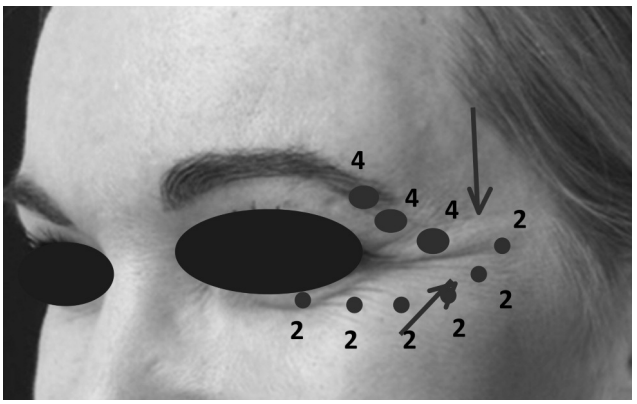


Рис. 7. Фото пациентки до инъекции (сокращение *m. orbicularis oculi*): лучистый центральный паттерн мимической активности мышц области наружного угла глаза. Стрелками указаны направления сокращения мышечных волокон *m.orbicularis oculi.*

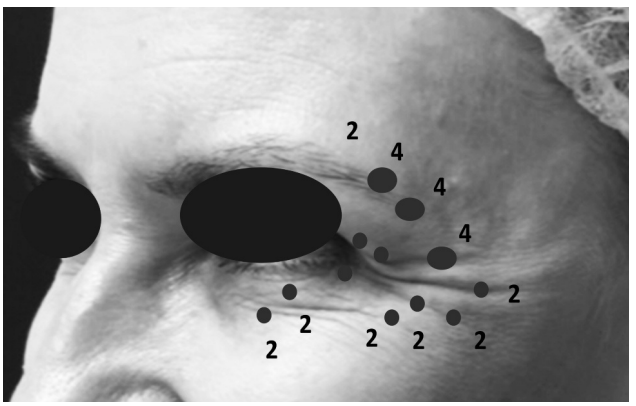


Рис. 8. Фото пациентки до инъекции по мультифокальной технике (сокращение *m. orbicularis oculi*): лучистый спускающийся паттерн мимической активности мышц области наружного угла глаза (нижний тип). Стрелками указаны направления сокращения мышечных волокон *m. orbicularis oculi.*

лял собой сумму баллов по шкалам PSS и PhSS (5-10 – удовлетворительный результат, 11-15 баллов – хороший, 16-20 – очень хороший) (табл. 3).

Профиль безопасности оценивали на основании нежелательных явлений.

Статистический анализ. Статистический анализ проводили у всех рандомизированных пациентов с помощью программы STATISTICA (Statsoft). Для определения межгрупповой вариабельности исследуемых показателей использовали t-тест Стьюдента, для анализа внутригрупповой вариабельности – парный t-критерий Стьюдента, для сравнения качественных переменных между группами – точный метод Фишера, для сравнения качественных переменных внутри групп – критерий Мак-Немара.

Результаты

Пациенты. В исследование были включены 30 пациентов (26 женщин и 4 мужчины, средний возраст – 41 год) с мимическими морщинами в области лба, межбровья и наружного угла глаза (2-3 балла по 4-балльной шкале).

Эффективность. Среднее изменение по шкале глобального эстетического улучшения GAIS составило 2,5 балла при использовании мультифокальной техники и 2,0 балла при использовании традиционной техники, по 4-балльной шкале для оценки степени тяжести лобных морщин – 2,0 и 1,5 балла, соответственно, по 4-балльной шкале для оценки степени тяжести морщин межбровья – 2,5 и 2,0 балла, по 4-балльной шкале для оценки степени выраженности морщин наружного угла глаза – 2,0 и 1,0 балл (рис. 9).

При использовании мультифокальной техники введения БТА (Диспорт®) средний индекс удовлетворенности пациентов по шкале PSS через 3 недели составил 9,1 балла, через 4 месяца – 8,9 балла, при применении традиционной техники – 8,8 и 8,3 балла, соответственно (рис. 10, 11). При применении мультифокальной техники средний индекс удовлетворенности врача по шкале PhSS через 3 недели составил 8,9 балла, через 4 месяца – 8,6 балла, при применении традиционной техники – 8,4 и 8,2 балла, соответственно. По шкале DGS при применении мультифокальной техники через 3 недели средний индекс составил 18,0 баллов, через 4 месяца – 17,5 баллов, при использовании традиционной техники – 17,2 и 16,5 баллов, соответственно. Результаты, полученные после введения БТА (Диспорт®) с помощью обоих методов, можно расценить как очень хорошие.

Профиль безопасности. Исследование завершили все 30 пациентов. Серьезных нежелательных явлений отмечено не было. При использовании мультифокальной техники нежелательных явлений зафиксировано не было. При использовании традиционной техники нежелательные явления наблюдались у 3 пациентов. Все они были обусловлены компенсаторной активностью *m. frontalis*, которая часто возникает при использовании традиционных подходов.

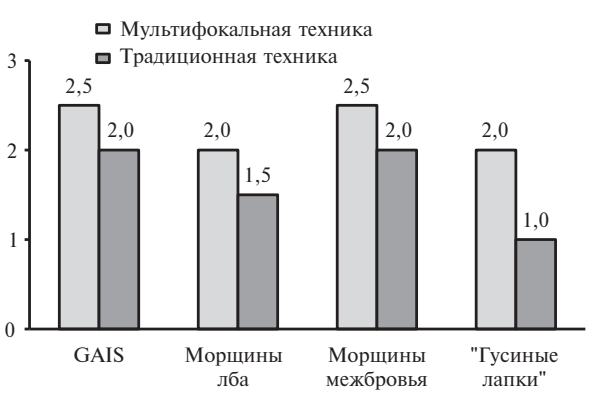


Рис. 9. Среднее значение улучшения состояния морщин лобной области по шкале GAIS и 4-балльной шкале для оценки степени выраженности морщин области лба, межбровья и наружного угла глаза

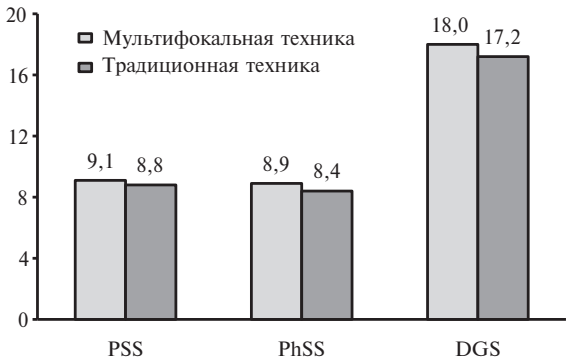


Рис. 10. Индексы удовлетворенности пациента (PSS) и врача (PhSS) и индекс по суммарной шкале DGS через 3 недели после инъекции БТА (Диспорт®)

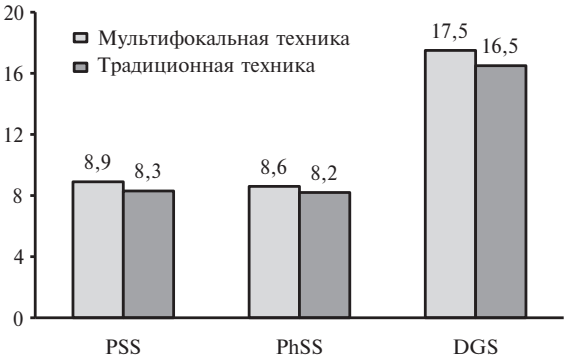


Рис. 11. Индексы удовлетворенности пациента (PSS) и врача (PhSS) и индекс по суммарной шкале DGS через 4 мес после инъекции БТА (Диспорт®)

Обсуждение

Современные тенденции эстетической медицины предполагают необходимость получения максимально естественного результата при коррекции мимических морщин [12,17-21]. Наряду с традиционной техникой введения препаратов БТА все чаще применяется мультифокальная методика. При применении традиционной техники введения БТА значительные дозы препарата вводятся в небольшое количество точек. Это не позволяет в полной мере учитывать индивидуальные паттерны мимической активности, что снижает эффективность процедуры коррекции и повышает вероятность возникновения нежелательных явлений. При мультифокальной технике малые дозы препаратов БТА вводятся во множество гиперфункциональных точек мимической мышцы. Это способствует более полноценному и равномерному блокированию таргетной мышцы.

В настоящее время имеется очень мало зарубежных публикаций, посвященных применению мультифокальной техники введения БТА. В данном клиническом исследовании мы сравнивали эффективность, профиль безопасности и уровень удовлетворенности пациентов и врачей после введения БТА с использованием традиционной и мультифокальной техники [22-24]. Через 3 недели после инъекции БТА были отмечены более высокие эффективность, безопасность терапии и уровень удовлетворенности пациентов при применении мультифокальной техники введения препаратов БТА. Через 4 месяца после инъекции БТА подобная тенденция сохранялась.

Заключение

Мультифокальная техника введения препаратов БТА при коррекции морщин в области лба, глабеллы и наружного угла глаза имеет преимущества перед традиционной техникой по эффективности, степени удовлетворенности пациентов и врачей и безопасности. Мультифокальная техника позволяет учитывать индивидуальные паттерны мимической активности мышц лица и получать естественные результаты эстетической коррекции.

Конфликт интересов

Написание данной статьи не спонсировалось и не поддерживалось фармацевтической компанией или какой-либо организацией, поэтому автор не имеет каких-либо коммерческих интересов, связанных с данной работой.

1. Lupo MP. Tox outside the box: off-label aesthetic uses of botulinum toxin. J Drugs Dermatol 2016;15(9):1151-7.
2. Gart MS, Gutowski KA. Overview of botulinum toxins for aesthetic uses. Clin Plast Surg 2016;43(3):459-71.
3. Ibrahim O, Keller EC, Arndt KA. Update on botulinum neurotoxin use in aesthetic dermatology. Semin Cutan Med Surg 2014;33(4):152-6.
4. Min P, Zhang Z, Grassetti L, et al. Alteration of skin mechanical properties in patients undergoing botulinum toxin type A injections of forehead rhytides. Aesthetic Plast Surg 2016;40(3):410-20.
5. Matarasso A, Nikfarjam J, Abramowitz L. Incorporating minimally invasive procedures into an aesthetic surgery practice. Clin Plast Surg 2016;43(3):449-57.
6. Manfrédi PR, Hersant B, Bosc R, et al. Techniques to enhance the accuracy and efficiency of injections of the face in aesthetic medicine. Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale 2016;117(1):46-50.
7. Redaelli A. Botulinum toxin A in aesthetic medicine. 2nd Edition. OEO Firenze 2015.
8. Kreyden OP, Rzany B, Becker-Wegerich P, et al. Der zufriedene Patient in der ästhetischen Dermatologie. Konsensusarbeit zur Patientenzufriedenheit in der Behandlung mit Botulinumtoxin A. Swiss Group of Esthetic Dermatology and Skincare (SGEDS). Hautarzt 2015;66:131–6.
9. Cavallini M. Preliminary report on an objective, fast, and reproducible method to measure the effectiveness of botulinum toxin type A. Aesthet Surg J 2015;35(6):715-20.
10. Guo Y, Lu Y, Liu T, et al. Efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar lines: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. Plast Reconstr Surg 2015;136(3):310e-8e.
11. Susmita A. An evaluation of use of botulinum toxin type A in the management of dynamic forehead wrinkles. A clinical study. J Clin Diagn Res 2016;10(10): ZC127-31.
12. Scherer MA. Specific aspects of a combined approach to male face correction: botulinum toxin A and volumetric fillers. J Cosmet Dermatol 2016 Jul 20.
13. Hartmann D, Ruzicka T, Gauglitz GG. Complications associated with cutaneous aesthetic procedures. J Dtsch Dermatol Ges 2015;13(8):778-86.
14. Sundaram H. Global aesthetics consensus: botulinum toxin type A – evidence-based review, emerging concepts, and consensus recommendations for aesthetic use, including updates on complications. Plast Reconstr Surg 2016;137(3): 518e-29e.
15. Langelier N, Beleznay K, Woodward J. Rejuvenation of the upper face and periocular region: combining neuromodulator, facial filler, laser, light, and energy-based therapies for optimal results. Dermatol Surg 2016;42(Suppl 2):S77-82.
16. Chang CS, Kang GC. Achieving ideal lower face aesthetic contours: combination of tridimensional fat frafting to the chin with masseter botulinum toxin injection. Aesthet Surg J 2016;36(10):1093-100.

17. Kim BJ, Choi JH, Lee Y. Development of facial rejuvenation procedures: thirty years of clinical experience with face lifts. Arch Plast Surg 2015;42(5):521–31.
19. Bass Kaplan J. The dilution confusion: easy dosing for botulinum toxins. Plast Surg Nurs 2016;36(1):24-7.
20. Jia Z, Lu H, Yang X, et al. Adverse events of botulinum toxin type A in facial rejuvenation: A systematic review and meta-analysis. Aesthetic Plast Surg 2016;40(5): 769-77.
21. Glogau R, Biesman B, Kane M. Assessment of botulinum toxin aesthetic outcomes: clinical study vs real-world practice. JAMA Dermatol 2015;151(11): 1177-8.
22. Guidance for all doctors who offer cosmetic interventions. Br Dent J 2016; 220(9):449.
23. Guerrrerosantos J, Carlos Eduardo PG, Mateos Arriola J, et al. Effectiveness of botulinum toxin (type-A) administered by the fixed-site dosing approach versus the muscle area identification. Aesthetic Plast Surg 2015;39(2):243-51.
24. Council ML. Improving patient satisfaction and quality of care during aesthetic use of botulinum toxin. JAMA Dermatol 2015;151(11):1179-80.
25. Fino P, Maruccia M, Ciotti M, et al. Patient satisfaction as an excellent track record in nonsurgical rejuvenation procedures. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2016;20(10):1911-7.

Efficacy and safety of botulinum toxin type A injections by multifocal and standard techniques in the treatment for facial wrinkles

A.N. Saromytskaya, V.V. Atamanov

Widespread use of botulinum toxin therapy in aesthetic practice for the correction of facial wrinkles requires the development of new techniques of injections of botulinum toxin type A (BTA) and to improve traditional approaches.

Aim. To compare efficacy and safety of BTA injections by multifocal and standard technique in the treatment for forehead wrinkles.

Material and methods. We conducted a randomized, prospective, open-label clinical trial in 30 patents (aged 28 to 64 years) with forehead wrinkles who were randomly distributed into two groups (1:1) and treated with BTA injections by multifocal and standard techniques. For multifocal injections we used a lower dose of BTA (1 to 12 units) than for standard technique (5 to 15 units). The sites for injections were designated individually given the clinical pattern of forehead, glabella and the lateral angles of eyes muscle activity. The effect of treatment was evaluated using the Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS), the wrinkle severity rating scale, the Patient's Satisfaction Score (PSS), the Physician Satisfaction Score (PhSS) and the Definitive Graduated Score (DSS) at 3 weeks and 4 months after injections.

Results. In both groups of patients who were treated using multifocal and standard technique, we showed a significant improvement in the GAIS score (2.5 vs 2.0 points), the wrinkle severity score (2.0 vs 1.5 points for forehead wrinkles, 2.5 vs 2.0 points for glabellar lines and 2.0 vs 1.0 points for the lateral angles of eyes). Multifocal injections were not associated with any adverse events. However, three patients treated with standard technique developed side effects. At 3 weeks and 4 months, the DGS score was 18.0 and 17.0 points with multifocal injections and 17.2 and 16.5 points with standard technique, respectively.

Conclusion. Multifocal BTA injections for a management of forehead wrinkles, glabellar lines and the lateral angle of eyes lines were more effective and safe compared with the standard injections.

Key words. *Botulinum toxin type A, multifocal injections, efficacy, safety.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (2), 56-61.

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Одномоментное исследование использования антимикробных препаратов в многопрофильных стационарах Российской Федерации

С.А. Рачина[1], И.А. Захаренков[2,3], Ю.А. Белькова[3], А.Г. Виноградова[3] В.П. Витязева[4], О.В. Доманская[5], П.В. Захаренкова[3], Н.А. Зубарева[6], Д.А. Попов[7], У.С. Портнягина[8,9], Е.В. Щетинин[9,10]

[1] ФГАОУ ВПО "Российский университет дружбы народов", г. Москва,
[2] Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии,
[3] ФГБОУ ВО "Смоленский государственный медицинский университет" Минздрава РФ, г. Смоленск,
[4] ГБУЗ "Детская республиканская больница", г. Петрозаводск,
[5] ГБУЗ КО "Городская детская клиническая больница №4", г. Новокузнецк,
[6] ФГБОУ ВО "Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера" Минздрава РФ, г. Пермь,
[7] ФГБУ "Национальный научно-практический центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева"г. Москва,
[8] ГБУ РС(Я) "Республиканская больница №2 – Центр экстренной медицинской помощи", г. Якутск,
[9] ФГАОУ ВО "Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова", г. Якутск,
[10] ФГБОУ ВО "Ставропольский государственный медицинский университет" Минздрава РФ, г. Ставрополь

Цель. Представлены результаты российского сегмента одномоментного исследования применения антимикробных препаратов (АМП) "The Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance" (GLOBAL-PPS), собранные в 7 многопрофильных стационарах различных городов Российской Федерации за период с февраля по апрель 2015 г.

Материал и методы. Проводился сбор данных о практике назначения АМП в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) Москвы, Новокузнецка, Перми, Петрозаводска, Смоленска, Ставрополя и Якутска. Объектом исследования были медицинские карты пациентов, получавших с профилактической или лечебной целью следующие системные АМП: все антибактериальные препараты; противогрибковые, противотуберкулезные и противомалярийные препараты; антибиотики, используемые для лечения инфекций желудочно-кишечного тракта; производные нитроимидазола; противовирусные препараты для лечения гриппа – ингибиторы нейраминидазы. Изучали практику назначения АМП, а также проводили оценку соответствия АМТ индикаторам качества, заданным протоколом международного исследования GLOBAL-PPS.

Результаты. Выявлены распространенные ошибки, нуждающиеся в первоочередной коррекции: неоправданно длительная периоперационная антибиотикопрофилактика, широкое использование цефалоспоринов III поколения с лечебными и профилактическим целями, отсутствие обоснования назначения антимикробной терапии (АМТ) и сроков ее смены/отмены в медицинской документации, недостаточно высокая частота следования рекомендациям и назначения этиотропной терапии.

Заключение. Полученные данные могут стать основой для разработки мер по оптимизации применения АМП на уровне каждого из стационаров, участвовавших в проекте.

Ключевые слова. *Антимикробные препараты, фармакоэпидемиологическое исследование.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (2), 62-69.

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

АМП относятся к числу широко применяющихся и высоко затратных групп лекарственных средств в условиях стационара. По данным литературных источников на долю указанных препаратов приходится до 30% всех назначений, а расходы составляют 30-50%

бюджета лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ), затрачиваемого на фармакотерапию [1,2].

Высокая частота применения АМП способствует росту устойчивости к ним микроорганизмов [3,4], что может быть причиной значимого снижения эффективности терапии, роста летальности, удлинения продолжительности госпитализации, а также возрастания потребности в использовании менее безопасных и более затратных альтернативных препаратов [5-7]. В связи с этим оценка распространенности и качества применения АМП в стационаре является неотъемлемым и эффективным компонентом грамотной политики использования данной группы лекарственных средств, которая в англоязычной литературе часто обозначается термином "*antimicrobial stewardship*" [8,9].

В настоящее время в лечебных учреждениях Российской Федерации отсутствует единая система сбора данных о практике применения АМП, а проводимые фармакоэпидемиологические исследования носят кратковременный и несистематический характер, что во многом обусловлено низким уровнем компьютеризации и отсутствием электронных баз регистрации информации о пациентах и движении лекарственных средств. В то же время, доступные результаты исследований свидетельствуют об относительно высокой частоте и не всегда рациональном применении АМП [10,11].

Одним из способов получения достоверной информации о практике применения лекарственных средств в ЛПУ в глобальном масштабе является проведение одномоментных исследований. Подобные проекты позволяют не только получить срез реальной клинической практики, но и определить круг проблем, разработать меры, направленные на их устранение, и проконтролировать эффективность вмешательства. К числу таких проектов относится одномоментное исследование практики применения АМП "The Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance" (GLOBAL-PPS), включавшее 335 лечебных учреждений из 53 стран мира. В текущей публикации представлены результаты российского сегмента проекта.

Основной целью исследования была разработка и внедрение универсального метода сбора данных о практике назначения АМП у госпитализированных больных в разных странах мира с динамической оценкой качества их применения.

Материал и методы

С февраля по апрель 2015 г. проводился сбор данных о практике назначения АМП в ЛПУ следующих городов: Москва, Новокузнецк, Пермь, Петрозаводск, Смоленск, Ставрополь, Якутск. С целью соблюдения конфиденциальности информации при представлении результатов стационарам были присвоены номера от 1 до 7 (далее центр 1-7), при этом педиатрические лечебные учреждения получили номера 1-3, стационары со взрослым или смешанным контингентом пациентов – 4-7.

Исследование охватывало все отделения каждого стационара, при этом сбор данных в одном отделении проводился в течение одного дня, а во всем ЛПУ – в течение не более четырех недель. Объектом исследования были медицинские карты пациентов, получавших с профилактической или лечебной целью следующие системные АМП: все антибактериальные препараты; противогрибковые, противотуберкулезные и противомалярийные препараты; антибиотики, используемые для лечения инфекций желудочно-кишечного тракта; производные нитроимидазола; противовирусные препараты для лечения гриппа – ингибиторы нейраминидазы.

В рамках работы изучалась практика назначения АМП, а также проводилась оценка соответствия АМТ индикаторам качества, заданным протоколом международного исследования GLOBAL-PPS:

1) соответствие выбора АМП национальным и/или локальным рекомендациям,

2) документирование показаний к проведению АМТ и даты отмены/смены АМП,

3) назначение АМП на основании биомаркеров (С-реактивный белок, прокальцитонин),

4) назначение АМП на основании данных бактериологического исследования (частота этиотропной терапии).

Подробная информация о методологии исследования и результатах его международной части представлена на сайте проекта www.global-pps.com.

Анализ данных российского сегмента проекта проводился на базе НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО "Смоленский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ в программе MS Office Excel 2010 для Windows 7 с использованием методов описательной статистики. Количественные признаки описывались в виде минимального, максимального, среднего значений; качественные признаки представлялись в виде долей (%) и абсолютных чисел.

Результаты

В ходе исследования была собрана информация о применении АМП в 7 многопрофильных ЛПУ. Основные характеристики ЛПУ и пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Общая популяция пациентов каждого ЛПУ в дни сбора данных составляла от 288 до 515 человек, за исключением центра 6, где количество пациентов было выше – 1079. При этом доля пациентов, получивших АМП, в различных стационарах значимо различалась как в целом (от 12,9% в центре 2 до 50,5% в центре 7), так и в стационарах, выделенных с учетом возраста

ТАБЛИЦА 1. Характеристика ЛПУ и пациентов, включенных в исследование

	Детские ЛПУ			Взрослые ЛПУ			
	1	2	3	4	5	6	7
Количество отделений в ЛПУ	10	11	11	10	13	31	16
Общая популяция пациентов в дни сбора данных, n	338	357	353	453	288	1079	515
Доля пациентов, получающих системные АМП, n (%)	55 (16,3)	46 (12,9)	119 (33,7)	60 (13,3)	128 (44,4)	217 (20,1)	260 (50,5)
Доля лиц мужского пола, %	52,7	50,0	55,5	71,1	62,5	57,1	58,1
Средний возраст, лет	2,9	6,4	5,9	56,6	29,7	52,1	47,4

ТАБЛИЦА 2. Частота назначения системных АМП в отделениях разного профиля

Профиль отделений	Детские ЛПУ			Взрослые ЛПУ			
	1	2	3	4	5	6	7
Терапевтические							
взрослые	-	-	-	8,2	7,7	13,8	21,7
детские	8,7	9,5	34,9	-	-	-	-
для новорожденных	26,9	14,6	-	-	-	-	-
Хирургические							
взрослые	-	-	-	14,0	24,6	25,3	60,2
детские	8,9	15,9	29,1	-	40,9	15,2	-
ОРИТ							
взрослые	-	-	-	36,4	100	81,8	76,7
детские	88,9	100	100	-	100	-	-
для новорожденных	88,2	-	-	-	-	-	-

пациентов: от 12,9 до 33,7% в педиатрических стационарах и от 13,3 до 50,5% в стационарах для взрослых пациентов. Средний возраст больных, включенных в исследование, в педиатрических стационарах составлял от 2,9 до 6,4 лет, взрослых пациентов – от 29,7 до 56,6 лет. Более половины пациентов, получавших АМП, составили лица мужского пола.

Несмотря на выраженные вариации, можно выделить общие тенденции в частоте назначения АМП в зависимости от профиля отделений в ЛПУ (табл. 2). Так, в терапевтических отделениях данный показатель был наиболее низким вне зависимости от возраста пациентов и составлял от 8,2 до 34,9% (8,2-21,7% во взрослых отделениях, 8,7-34,9% в детских и 14,6-26,9% в отделениях для новорожденных), в хирургических отделениях – более высоким: 8,9-60,2% (60,2% во взрослых и 8,9-40,9% в детских отделениях), тогда как в условиях ОРИТ доля пациентов, получавших АМП, была максимальной, нередко достигая 100% (36,4-100% во взрослых отделениях, 88,9-100% в детских и 88,2% в отделениях новорожденных).

Структура показаний к назначению системных АМП в ЛПУ представлена на рис. 1, длительность проведения хирургической профилактики – на рис. 2. Терапевтическое назначение системных АМП превалировало во всех ЛПУ вне зависимости от возрастного контингента пациентов (от 54,3% в центре 5 до 87,5% в центре 2), на долю нехирургической профилактики приходилось от 0% в центрах 4 и 5 до 40,3% в центре 6, хирургическая профилактика проводилась во всех центрах, кроме 2, с максимальной долей в центре 5 (45,7%). Немаловажным является тот факт, что только в центре 3 хирургическая профилактика проводилась путем введения 1 дозы препарата. В центре 2 большинство пациентов профилактически получали АМП в течение 1 суток (75%). В стационарах со взрослым и смешанным контингентом пациентов (центры 4-7) в подавляющем большинстве случаев профилактика в хирургии длилась более 1 дня (88,9, 100, 100 и 97,7%, соответственно).

Структура назначений системных АМП по классам представлена в табл. 3. Абсолютными лидерами по частоте использования в стационарах были бета-лактамы, на долю которых приходилось от 48,3% назначений в центре 2 до 79,5% в центре 7. Из них предпочтение отдавалось цефалоспоринам III поколения без антисинегнойной активности, доля которых в общей структуре составляла от 4,2% (центр 1) до 29,9% (центр 3) в детских стационарах и от 42,0% (центр 6) до 59,4% (центр 7) во взрослых стационарах. Единственным исключением был центр 5, в котором данные препараты не применялись совсем, тогда как доля цефалоспоринов II поколения достигала 41,4%.

Из стационаров со взрослым или смешанным кон-

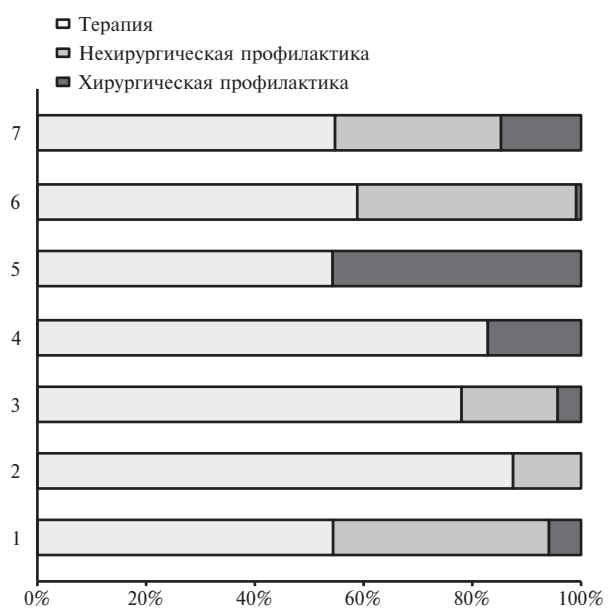


Рис. 1. Структура показаний к назначению системных АМП в исследовательских центрах

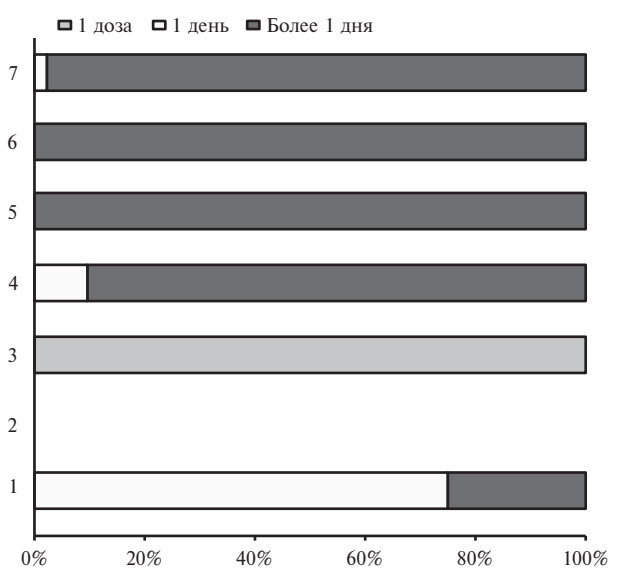


Рис. 2. Длительность проведения хирургической профилактики в исследовательских центрах

ТАБЛИЦА 3. Структура групп системных АМП, назначавшихся пациентам в ЛПУ в дни проведения исследования, %

Практика назначения АМП	Детские ЛПУ			Взрослые ЛПУ			
	1	2	3	4	5	6	7
Пенициллины	23,6	12,5	6,1	-	5	7,6	11,1
Цефалоспорины (ЦС) I поколения	1,4	3,6	3,7	15,2	-	11	-
ЦС II поколения	4,2	1,8	5,5	-	41,4	-	-
ЦС III поколения без антисинегнойной активности	4,2	14,3	29,9	57,6	-	42	59,4
ЦС III поколения с антисинегнойной активностью + ЦС IV поколения	11,1	10,7	11	1,5	10	6,8	7,7
Карбапенемы	5,6	5,4	6,1	-	10,7	3,8	1,3
Хинолоны	-	1,8	3,7	18,2	14,3	17,8	6
Аминогликозиды	6,9	5,4	3,7	-	-	2,5	0,7
Макролиды и линкозамиды	1,4	8,9	4,3	3,0	4,3	1,7	1,3
Сульфаниламиды	15,3	-	4,9	-	-	0,85	-
Триазолы	20,8	1,8	9,8	-	-	-	1,7
Нитрофураны	-	17,9	-	-	-	0,42	-
Нитроимидазолы	-	8,9	1,8	-	-	4,2	9,1
Другие	5,6	7,1	9,7	4,5	14,3	1,3	1,6

тингентом пациентов наиболее высокая частота назначения цефалоспоринов III-IV с антисинегнойной активностью и карбапенемов отмечалась в центре 5 (10,0% и 10,7%, соответственно), тогда как в центре 4 частота назначения цефалоспоринов III-IV с антисинегнойной активностью не превышала 1,5%, а назначений карбапенемов зафиксировано не было. Относительно часто во взрослых стационарах применяли фторхинолоны (от 6,0% в центре 7 до 18,2% в центре 4) и нитроимидазолы (9,1% в центре 7).

В педиатрических стационарах широко применяли пенициллины (от 6,1% в центре 3 до 23,6% в центре 1), цефалоспорины III-IV с антисинегнойной активностью (от 10,7% в центре 2 до 11,1% в центре 1), а также антимикотики группы триазолов – в центрах 1 (20,8%) и 3 (9,8%). В центре 2 была зафиксирована относительно высокая частота использования препаратов группы нитрофуранов (17,9%), а также нитроимидазолов (8,9%), в центре 1 – сульфаниламидов (15,3%). Частота назначения карбапенемов во всех детских стационарах оставалась стабильно невысокой (от 5,4 до 6,1%).

В структуре назначений конкретных АМП в стационарах со взрослым или смешанным контингентом пациентов лидировали цефтриаксон (от 31,8% до 47,7%, центры 4, 6, 7) и цефуроксим (41,4%, центр 5). Относительно высокой была частота использования цефотаксима (8,7-11,7%, центры 4-7), ципрофлоксацина (12,9 и 13,6%, центры 5 и 6), метронидазола (9,1, центры 7), цефазолина (11,0%, центр 6) и амоксициллина/клавуланата (7,2 и 9,4%, центры 6 и 7). В центре 5 отмечалось более частое по сравнению с другими ЛПУ назначение цефоперазона/сульбактама (10,0%), меропенема (10,7%) и колистина (5,0%). В педиатрических стационарах структура назначений была более неоднородной. Так, лидирующими препаратами в центре 1 были флуконазол (20,8%) и ко-тримоксазол (15,3%), в центре 2 – нитрофурантоин (17,9%), а в центре 3 – цефтриаксон (26,2%) и флуконазол (9,8%) (табл. 4).

Необходимо отметить, что флуконазол в центрах 1-3 назначали преимущественно для профилактики развития инфекций у новорожденных с выраженным дефицитом массы тела и/или у пациентов с иммуносупрессией, что может объяснить столь высокое его потребление с учетом наличия в указанных центрах гематологических отделений и отделений для новорожденных. Нитрофурантоин в центре 2 использовали как для профилактики при урологических операциях или рецидивирующих инфекциях мочевыводящих путей, так и для лечения инфекций данной локализации, тогда как ко-тримоксазол в центре 1 в основном применялся в терапии инфекций желудочно-кишечного тракта.

Распределение пяти лидировавших по частоте применения с профилактическими и лечебными целями АМП в исследовательских центрах представлено в табл. 5 и 6. Помимо описанной выше тенденции к широкому назначению флуконазола, нитрофурантоина и ко-тримоксазола в педиатрических стационарах обращает на себя внимание относительно высокая частота профилактического применения цефалоспоринов III, что является нерациональным. Особенно значимо данная тенденция проявилась в центрах 4, 6 и 7, где на долю препаратов этой группы пришлось 55,6, 52,7 и 74,1% всех профилактических назначений АМП, соответственно.

Анализ практики назначения АМП в исследовательских центрах подтвердил превалирующую долю парентеральной терапии в условиях стационара (от 47,2% в центре 2 до 100% в центре 4); частота комбинированной антибиотикотерапии составляла от 6,1% в центре 1 до 20,7% в центре 3 (табл. 7).

В абсолютном большинстве случаев АМТ проводилась эмпирически. Самой высокой доля этиотропной терапии была в центре 5 (22,0%), тогда как в прочих центрах данный показатель варьировался от 1,5% (центр 4) до 12,1% (центр 7). Назначение АМТ на основе результатов определения С-реактивного белка и/или прокальцитонина более широко практиковалось в педиатрических стационарах (от 29,2 до 70,7%), тогда как во взрослых ЛПУ данные показатели не использовались (центры 6 и 7) или использовались значительно реже (центры 4 и 5). При этом в большинстве центров выбор препарата соответствовал национальным и/или

ТАБЛИЦА 4. Топ-10 назначенных системных АМП в исследовательских центрах, %

	Детские ЛПУ			Взрослые ЛПУ	
1	Флуконазол	20,8	4	Цефтриаксон	45,5
	Ко-тримоксазол	15,3		Ванкомицин	15,2
	Ампициллин	8,3		Левофлоксацин	12,1
	Коамоксициллин	8,3		Цефотаксим	9,1
	Цефоперазон/ сульбактам	5,6		Ципрофлоксацин	6,1
				Цефазолин	3,0
	Цефепим	5,6		Кларитромицин	3,0
	Гентамицин	5,6		Моксифлоксацин	3,0
	Цефотаксим	2,8		Тигециклин	1,5
	Цефтриаксон	1,4		Цефоперазон/ сульбактам	1,5
	Амикацин	1,4			
2	Нитрофурантоин	17,9	5	Цефуроксим	41,4
	Коамоксициллин	8,9		Ципрофлоксацин	12,5
	Метронидазол	8,9		Меропенем	10,7
	Цефтриаксон	7,1		Цефоперазон/ сульбактам	10,0
	Гентамицин	5,4			
	Меропенем	5,4		Колистин	5,0
	Цефепим	5,4		Коамоксициллин	2,1
	Цефазолин	3,6		Моксифлоксацин	1,4
	Цефотаксим	3,6		Азитромицин	4,3
	Цефтазидим	3,6		Ванкомицин	3,6
				Полимиксин В	2,9
3	Цефтриаксон	26,2			
	Флуконазол	9,8	6	Цефтриаксон	31,8
	Цефуроксим	5,5		Ципрофлоксацин	13,6
	Цефоперазон/ сульбактам	4,3		Цефазолин	11,0
				Цефотаксим	10,2
	Ко-тримоксазол	4,9		Коамоксициллин	7,2
	Цефазолин	3,7		Левофлоксацин	4,2
	Цефотаксим	3,7		Метронидазол	4,2
	Ципрофлоксацин	3,7		Цефоперазон/ сульбактам	3,8
	Цефтазидим	3,7			
	Меропенем	3,1		Меропенем	2,5
				Амикацин	2,5
			7	Цефтриаксон	47,7
				Цефотаксим	11,4
				Коамоксициллин	9,4
				Метронидазол	9,1
				Ципрофлоксацин	3,7
				Цефоперазон/ сульбактам	3,4
				Моксифлоксацин	2,4
				Цефепим	2,4
				Цефтазидим	2,0
				Меропенем	1,3

локальным рекомендациям, и только в центре 6 частота несоответствия достигала 36%.

Показания к назначению АМТ были указаны в медицинской документации у 98-100% пациентов в центрах 2, 3, 5 и 7, тогда как в центре 6 данный показатель был неоправданно низким (2,1%). Отмена и/или смена АМТ документировалась значительно реже: от 0 до 51,8%, кроме центра 5, где данный показатель достигал 82,9%.

Обсуждение

Отличительной чертой Российской Федерации является высокая частота использования системных АМП в стационарах. При невысоких цифрах амбулаторного потребления, по уровню госпитального потребления данной группы лекарственных средств Россия превосходит большинство стран Европы [12]. Этому в немалой степени способствует сложившаяся в нашей стране практика лечения инфекционных заболеваний (госпитализация пациентов с нетяжелыми инфекциями, длительное пребывание в стационаре и др.), а также отсутствие эффективной системы эпидемиологического надзора и бесконтрольное назначение АМП.

Нерациональное применение АМП является одной из основных причин устойчивого роста резистентности внутрибольничной микрофлоры. Так, по данным многоцентрового российского исследования МАРАФОН, охватывающего 26 стационаров 19 городов РФ, доля продуцентов бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) среди нозокомиальных штаммов энтеробактерий выросла с 69,3% в 2006-2007 гг. [13] до 79,9% в 2011-2012 гг. [14], доля метициллинорезистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA) – с 54,4% в 2006-2007 гг. до 66,9% в 2011-2012 гг. [15]. При этом каждая восьмая нозокомиальная инфекция была вызвана экстремально резистентными грамотрицательными бактериями [16].

В условиях чрезвычайно быстрого роста антибиотикорезистентности, когда разработка новых препаратов не успевает компенсировать потребности системы здравоохранения, контроль за использованием АМП и оперативная "обратная связь" с врачами приобретают особую актуальность [17,18]. Протокол данного международного исследования GLOBAL-PPS был разработан на основе опыта трех одномоментных исследований, выполненных в рамках Европейского проекта по надзору за антимикробными препаратами (ESAC) в период с 2006 г. по 2009 г. Серия исследований ESAC стартовала с 20 ЛПУ в 20 странах Европейского союза и к моменту завершения проекта включала 200 ЛПУ в 25 странах [19,20]. В исследование GLOBAL-PPS, начавшееся в 2014 г., вошли данные 335 ЛПУ из 53 стран мира. Проект был спланирован как универсальный инструмент, позволяющий не только получить информацию о применении АМП у госпитализированных пациентов, но и определить круг проблем на уровне каждого ЛПУ с целью разработки адресных мер по улучшению практики применения данного класса ЛС, а также контроля эффективности их внедрения.

Хотя GLOBAL-PPS является не первым одномоментным исследованием использования АМП в нашей стране [21], его актуальность очевидна. Полученные нами результаты свидетельствуют об относительно высокой частоте применения системных АМП в многопрофильных стационарах вне зависимости от возрастного контингента пациентов. Предсказуемо, лидерами по потреблению данных препаратов в стационарах оказались отделения реанимации и интенсивной терапии, где АМТ получают до 100% пациентов.

Очевидной тенденцией является высокая частота использования препаратов группы бета-лактамов, в первую очередь цефалоспоринов III поколения без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим), доля которых в отдельных стационарах достигала

ТАБЛИЦА 5. Топ-5 АМП, назначенных с профилактической целью, %

Детские ЛПУ			Взрослые ЛПУ		
1	Флуконазол	41,9	4	Цефтриаксон	55,6
	Ампициллин	12,9		Ципрофлоксацин	33,3
	Цефуроксим	9,7		Цефазолин	11,1
	Гентамицин	9,7			
	Ко-тримоксазол	9,7	5	Цефуроксим	90,6
				Коамоксициллин	4,7
2	Нитрофурантоин	83,3		Ампициллин/ сульбактам	4,7
	Флуконазол	16,7			
3	Флуконазол	33,3	6	Цефтриаксон	44,4
	Ко-тримоксазол	19,4		Ципрофлоксацин	16,5
	Цефуроксим	13,9		Цефазолин	12,4
	Цефтриаксон	13,9		Цефотаксим	8,3
				Метронидазол	6,2
			7	Цефтриаксон	67,4
				Метронидазол	10,4
				Коамоксициллин	7,4
				Цефотаксим	6,7
				Ципрофлоксацин	2,2

40-60% от всех назначений АМП. Необходимо отметить, что столь широкое применение цефалоспоринов, особенно III поколения, несет высокий риск селекции резистентности как у патогенных бактерий, так и у колонизирующей микрофлоры [22]. Достоверно установлено влияние применения цефалоспоринов на вероятность развития инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими штаммами энтеробактерий (отношение шансов 6,0 для *Escherichia coli* и 3,9 для *Klebsiella pneumoniae*) [23,24] и MRSA (относительный риск 2,2) [25], а также на распространение в стационаре ванкомицинорезистентных энтерококков [26].

Немаловажным является тот факт, что в некоторых центрах цефалоспорины III поколения широко применяли не только с лечебными, но и с профилактическими целями. Известно, что использование цефалоспоринов III поколения в рамках периоперационной антибиотикопрофилактики не рекомендуется в связи отсутствием значимых преимуществ перед цефалоспоринами I-II поколений по эффективности и высоким риском селекции резистентности [27].

Не соответствовала стандартам и длительность периоперационной антибиотикопрофилактики. При рекомендованном однократном введении АМП (с введением повторной дозы при длительном оперативном вмешательстве) [27] в стационарах со взрослым и смешанным контингентом пациентов (центры 4-7) в подавляющем большинстве случаев профилактика в хирургии длилась более 1 суток. Подобная практика не только не улучшает эффективность вмешательства, но и сопровождается повышенным риском развития нежелательных лекарственных реакций и способствует селекции антибиотикорезистентности.

Использовавшаяся в рамках проекта GLOBAL-PPS стандартизированная система индикаторов качества АМТ позволила оценить параметры локальной практики применения указанных препаратов и выявить основные проблемы, требующие решения. В частности, установленная в центре 6 относительно низкая частота выполнения рекомендаций (64%) может стать одной из основных задач программы оптимизации применения АМП в данном стационаре. При разработке указанной программы в большинстве исследовательских центров, включая центры 1, 4, 6 и 7, целесообразно также учесть документирование сроков отмены/смены АМТ, а в центре 6 – обоснование назначения АМП. Включение данной информации в медицинскую документацию позволит снизить долю необоснованных назначений и обеспечит рациональный подход к применению препаратов данной группы. Повышение доли этиотропной терапии и использование биомаркеров (С-реактивный белок, прокальцитонин) также может быть полезным инструментом оптимизации АМТ во всех исследовательских центрах.

Нельзя не отметить, что использованные в рамках работы индикаторы качества применимы для оценки практики применения АМП в рамках одного стационара в динамике в большей степени, чем для сравнения ЛПУ между собой, что связано с различным профилем стационаров и контингентом пациентов. Таким образом, результаты проекта служат преимущественно цели внутреннего аудита, выявления локальных проблем с целью определения потенциальных зон вмешательства и мер по улучшению практики, что и было заложено методологией проекта. Сравнение показателей одного стационара в динамике с оценкой эффективности мер по оптимизации использования АМП диктует необходимость регулярных повторных одномоментных исследований, а относительно простая и стандартизи-

ТАБЛИЦА 6. Топ-5 АМП, назначенных с лечебной целью, %

Детские ЛПУ			Взрослые ЛПУ		
1	Ко-тримоксазол	21,6	4	Цефтриаксон	43,9
	Коамоксициллин	16,2		Цефазолин	15,8
	Цефепим	8,1		Цефотаксим	14,0
	Имипенем	8,1		Левофлоксацин	7,0
	Цефотаксим	5,4		Ципрофлоксацин	5,3
	Цефоперазон/ сульбактам	5,4	5	Ципрофлоксацин	23,7
				Цефоперазон/ сульбактам	18,4
2	Коамоксициллин	10,2		Колистин	9,2
	Метронидазол	10,2		Азитромицин	7,9
	Цефтриаксон	8,2		Ванкомицин	6,6
	Цефепим	6,1			
	Меропенем	6,1	6	Цефтриаксон	23,0
				Цефотаксим	11,5
3	Цефтриаксон	28,1		Ципрофлоксацин	11,5
	Амоксициллин	5,0		Коамоксициллин	10,1
	Цефотаксим	5,0		Цефазолин	10,1
	Ципрофлоксацин	5,0			
	Цефоперазон/ сульбактам	5,0	7	Цефтриаксон	31,3
	Цефтазидим	5,0		Цефотаксим	16,0
				Коамоксициллин	11,0
				Метронидазол	8,0
				Ципрофлоксацин	4,9
				Цефоперазон/ сульбактам	4,9

ТАБЛИЦА 7. Локальная практика назначения АМП в исследовательских центрах и ее соответствие индикаторам качества, доля пациентов в %

Практика назначения АМП	Детские ЛПУ		Взрослые ЛПУ				
	1	2	3	4	5	6	7
Парентеральная АМТ	51,5	47,2	87,9	100	88,3	81,1	90,8
Комбинированная АМТ	6,1	8,3	20,7	9,1	7	6,5	10,4
Этиотропная АМТ	9,7	8,9	6,7	1,5	22	2,1	12,1
АМТ на основе биомаркеров	29,2	33,9	70,7	27,3	15	0	0,34
АМТ, не соответствующая рекомендациям	8,3	5,4	0	0	0	36	1,3
АМТ, обоснованная показаниями в документации	76,4	100	100	84,9	100	2,1	98
Наличие в документации даты отмены/смены АМП	9,7	51,8	20,7	6,1	82,9	14	0

рованная методология и использование интерактивных систем сбора и анализа данных минимизируют затраты на проведение подобных исследований и обеспечивают потенциал для роста числа ЛПУ, которые могут принять участие в проекте.

Заключение

Нерациональное применение АМП в условиях стационаров приводит к негативным последствиям как для пациента, так и для общества. В подавляющем большинстве случаев российские врачи не обладают данными о практике применения АМП в их стационаре и отделении, в силу чего не имеют возможности направлено корректировать и оптимизировать стратегию использования препаратов данной группы. Получение подобных данных с последующим предоставлением их специалистам является важным шагом на пути совершенствования подходов к применению АМП.

К числу аспектов практики применения АМП в российских стационарах, нуждающихся в первоочередной коррекции, следует отнести неоправданно длительную периоперационную профилактику, широкое использование цефалоспоринов III поколения с лечебными и профилактическим целями, отсутствие обоснования назначения АМТ и сроков ее смены/отмены в медицинской документации. Оптимизации практики применения АМП в российских стационарах будет также способствовать повышение частоты следования рекомендациям, а также более широкое использование этиотропной терапии и биомаркеров воспаления.

Необходимо подчеркнуть, что вмешательства по оптимизации целесообразно разрабатывать с учетом локальных особенностей и потребностей каждого стационара и сопровождать систематическим контролем путем регулярных повторных исследований с унифицированной методологией.

1. Vlahović-Palcevski V, Dumpis U, Mitt P, et al. Benchmarking antimicrobial drug use at university hospitals in five European countries. Clin Microbiol Infect 2007;13(3):277-83.
2. Рачина С.А., Фролова А.С. Андреева А.С. Анализ потребления антимикробных препаратов для системного применения в многопрофильном стационаре. Клин микробиол антимикроб химиотер 2005; 7(Suppl 1):49.
3. Lieberman JM. Appropriate antibiotic use and why it is important: the challenges of bacterial resistance. Pediatr Infect Dis J 2003;22:1143-51.
4. Paterson DL. The role of antimicrobial management programs in optimizing antibiotic prescribing within hospitals. Clin Infect Dis 2006;42 Suppl 2:S90-5.
5. Shurland S, Zhan M, Bradham DD, et al. Comparison of mortality risk associated with bacteremia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible Staphylococcus aureus. Infect Control Hosp Epidemiol 2007;28(3):273-9.
6. Maragakis LL, Perencevich EN, Cosgrove SE. Clinical and economic burden of antimicrobial resistance. Expert Rev Anti Infect Ther 2008;6(5):751–63.
7. Cosgrove SE. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. Clin Infect Dis 2006;42(Suppl 2):S82–9.
8. Fridkin SK, Lawton R, Edwards JR, et al. Monitoring antimicrobial use and resistance: comparison with a national benchmark on reducing vancomycin use and vancomycin-resistant enterococci. Emerg Infect Dis 2002;8:702–7.
9. Hanberger H, Arman D, Gill H, et al. Surveillance of microbial resistance in European Intensive Care Units: a first report from the Care-ICU programme for improved infection control. Intensive Care Med 2009;35:91–100.
10. Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С. и др. Потребление и затраты на системные антимикробные препараты в многопрофильных стационарах Российской Федерации и Республики Беларусь: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Клин микробиол антимикроб химиотер 2012;14(4):322-41.
11. Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С. и др. Потребление и затраты на системные антимикробные препараты в отделениях хирургического профиля многопрофильных стационаров Российской Федерации и Республики Беларусь: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Антибиотики и химиотерапия 2016;61(1-2):15-31.
12. ESAC Yearbook 2009. Available from URL: www.esac.ua.ac.be/download.aspx?c=*ESAC2&n=50036&ct=50033&e=50536.
13. Sukhorukova M, Kozyreva V, Ivanchik N, Edelstein M, Kozlov R, on behalf of the ROSNET Study Group. Five-year trends in the prevalence and types of ESBLs and antimicrobial susceptibility of ESBL-producing nosocomial strains of Enterobacteriaceae in Russia. Clin Microbiol Infection 2010;16(Suppl. 2):S179.
14. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. Клин микробиол антимикроб химиотер 2014; 16(4):254-65.
15. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю. и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. Клин микробиол антимикроб химиотер 2014;16(4):280-6.
16. Skleenova E, Sukhorukova M, Timokhova A, et al. Sharp increase in carbapenem-non-susceptibility and carbapenemase production rates in nosocomial gram-negative bacteria in Russia over the last decade. Proceedings of 53rd ICAAC; 2013 Sep 10-13; Denver, USA. C2-1092.
17. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America Guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. Clin Infect Dis 2007;44:159-77.
18. Willemsen I, Groenhuijzen A, Bogaers D, et al. Appropriateness of antimicrobial therapy measured by repeated prevalence surveys. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:864–7.
19. Ansari F, Erntell M, Goossens H, Davey P. The European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC) point prevalence survey of antibacterial use in 20 European hospitals in 2006. Clin Infect Dis 2009,49:1496-504.
20. Seaton RA, Nathwani D, Burton P, et al. Point prevalence survey of antibiotic use in Scottish hospitals utilising the Glasgow Antimicrobial Audit Tool (GAAT). Int J Antimicrob Agents 2007;29:693-9.
21. Zarb P, Amadeo B, Muller A, et al. Identification of targets for quality improvement in antimicrobial prescribing: the web-based ESAC Point Prevalence Survey 2009. J Antimicrob Chemother 2011;66(2):443-9.
22. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. Клин микробиол антимикроб химиотер 2011;13(4):322-34.
23. Saurina G, Quale JM, Manikal VM, et al. Antimicrobial resistance in *Enterobacteriacea* in Brooklyn, NY: epidemiology and relation to antibiotic usage patterns. J Antimicrob Chemother 2000;45:895-8.
24. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, et al. Extended spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Clin Infect Dis 2001;32:1162-71.
25. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, et al. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2008;61:26-38.
26. Fridkin SK, Edwards JR, Courval JM, et al. The effect of vancomycin and third-generation cephalosporins on prevalence of vancomycin-resistant enterococci in 126 US adult intensive care unit. Ann Intern Med 2001;135:175-83.
27. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: российские национальные рекомендации. Изд. 2. Под ред. Б.Р. Гельфанда, В.А. Кубышкина, Р.С. Козлова, Н.Н. Хачатрян. Москва: МАИ, 2015.

Point prevalence survey of antimicrobial utilization in Russian multi-field hospitals

S.A. Rachina, I.A. Zakharenkov, Yu.A. Belkova, A.G. Vinogradova, V.P. Vityazeva, O.V. Domanskaya, P.V. Zakharenkova, N.A. Zubareva, D.A. Popov, U.S. Portnyagina, E.V. Shetinin

Aim. We present the results of Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance (GLOBAL-PPS) project conducted in 7 multi-field hospitals in different cities of Russia from February to April 2015.

Material and methods. We studied the case records of patients who received the following antimicrobial agents for the treatment or prevention of infections: all antibacterial medications; antifungal, antituberculous and antimalarian agents; antimicrobials agents for the treatment of gastrointestinal infections; nitroimidazoles; neuraminidase inhibitors. We evaluated the local practices of antimicrobials administration and quality indicators that were defined in GLOBAL-PPS study.

Results. The common mistakes requiring a prompt intervention included extended duration of surgical prophylaxis, III generation cephalosporins overuse for prophylaxis and treatment, absence of the indications for antimicrobial therapy and stop/review dates in the medical records, low adherence to local guidelines and low frequency of treatment based on microbiological data.

Conclusion. Our data provide the basis for the development of appropriate antimicrobial stewardship programs tailored according to local practices for each multi-field hospital in the project.

Keywords. *Antimicrobials, pharmacoepidemiological study.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (2), 62-69.

Безопасность бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя в условиях реальной клинической практики

Д.В. Иващенко[1,2], Е.В. Иванова[3], М.С. Застрожин[1,2], А.Д. Агузаров[2], В.В. Шипицын[2], Л.М. Савченко[1], Е.А. Брюн[1,2], Д.А. Сычев[1]

[1] ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава РФ,
[2] ГБУЗ "Московский научно-практический центр наркологии" ДЗМ,
[3] ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова" Минздрава РФ (Сеченовский университет)

Цель. Установить частоту применения бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с неосложненным синдромом отмены алкоголя в условиях наркологического стационара, а также изучить структуру нежелательных побочных реакций (НПР) у данной категории больных в зависимости от рациональности фармакотерапии.

Материал и методы. В случайном порядке были отобраны истории болезни пациентов, госпитализированных в стационарные наркологические отделения с диагнозом "Синдром отмены алкоголя" (СОА). Оценивали клинико-демографические параметры, применяемые бензодиазепиновые транквилизаторы, их дозы, сроки применения, сопутствующую психофармакотерапию. Рациональность применения бензодиазепинов определяли с помощью Medical Appropriateness Index (MAI) – Индекса рациональности фармакотерапии, безопасность – с помощью международного стандартизированного Метода глобальных триггеров Global Trigger Tool (GTT).

Результаты. В результате скрининга была отобрана 231 из 700 историй болезней. В 98,7% случаев для лечения пациентов с хроническим алкоголизмом применяли бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Феназепам) в течение в среднем 10,42±6,07 дней. Суточная доза препарата ни разу не превышала максимальную допустимую и в среднем равнялась 5,82±2,14 мг. При изучении безопасности фармакотерапии по алгоритму GTT были выявлены 55 триггеров; в 19 случаях было подтверждено наличие НПР, в том числе "повышение уровня креатинина в сыворотке" (n=13), "повышение активности АЛТ/АСТ более 20% по сравнению с исходным" (n=4) и "чрезмерная седация" (n=2). Доза и длительность применения бромдигидрохлорфенилбензодиазепина, сопутствующая психофармакотерапия, а также индекс рациональности MAI не оказывали существенного влияния на риск развития НПР или наличие триггера.

Заключение. Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин является основным бензодиазепином, применяемым для купировании СОА и лечения постабстинентных расстройств. Клинико-демографические факторы не оказывали существенного влияния на частоту и структуру триггеров и НПР. Для выявления факторов, влияющих на риск развития НПР при применении бензодиазепиновых транквилизаторов, необходимо изучение межиндивидуальных различий пациентов.

Ключевые слова. *Бензодиазепины, безопасность, фармакоэпидемиология, синдром отмены алкоголя, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (2), 70-76.

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

Терапевтическое действие транквилизаторов бензодиазепинового ряда опосредуется стимуляцией тормозной ГАМК-ергической активности в ЦНС. При связывании бензодиазепинов (БД) с ГАМК-А рецептором учащается открытие каналов для хлоридных ионов и образуются так называемые переходные постсинаптические ингибирующие токи [1-3]. В результате БД вызывают конформационные изменения активного центра рецептора, что потенцирует эффект ГАМК в ЦНС [1,2]. Участок связывания расположен между α- и γ-субъединицами ГАМК-А рецептора [4]. В низких дозах БД обладают противотревожным и противосудорожным эффектами, а увеличение дозы приводит к седативному и снотворному действию [2,5,6].

БД широко применяются в психиатрической, наркологической, анестезиологической и общей врачебной практике. По данным недавно проведенного исследования в нескольких европейских странах, частота применения данной группы лекарственных средств (ЛС) варьируется от 570 до 1600 на 10000 человеко-лет [7]. Частота длительного применения БД в общей популяции составляет 3%, причем в 2 раза чаще это пожилые пациенты [8].

Показаниями к назначению препаратов данной группы служат тревожные и панические расстройства, нарушения сна, реактивные состояния (в том числе психотические), посттравматические стрессовые расстройства, премедикация при общей анестезии, синдром отмены алкоголя (СОА), необходимость седации при биполярном расстройстве и шизофрении [7,9-11].

БД чаще всего применяют с целью седации и для купирования тревожной симптоматики и бессонницы [7,12,13]. Однако, препараты этой группы с успехом используют для предотвращения и купирования судорожных припадков [14,15], в частности у пациентов с СОА [16,17]. Основные фармакологические эффекты БД: анксиолитический, противосудорожный, седативный, снотворный [13,18].

Бензодиазепиновые транквилизаторы являются небезопасными препаратами. До 90% пациентов, принимающих БД, отмечают нежелательные побочные реакции (НПР) [19]. Наиболее распространенные побочные эффекты БД включают в себя снижение быстроты реакций, сонливость, повышенную утомляемость, увеличение массы тела, снижение либидо, нервозность, головную боль, головокружение, раздражительность, мышечную слабость, тревогу, кошмарные сновидения, раздражительность, приступы ярости, спутанность сознания, атаксию, антероградную амнезию, формирование зависимости, синдром отмены [2,8,18]. Наиболее серьезными считают развитие лекарственной зависимости (от 20 до 100%), падения (особенно у пожилых пациентов), синдром отмены [20].

БД, часто в виде монотерапии, широко применяют для купирования СОА. У пациентов с алкоголизмом повышен риск развития зависимости от препаратов этой группы [21]. Кроме того, перекрестная толерантность к алкоголю и БД часто приводит к применению ЛС в высоких дозах (примерно у 10-30% пациентов наблюдается резистентный к лечению СОА), что увеличивает риск развития НПР [21-23]. Зарубежные исследования подтверждают, что НПР, такие как головокружение, седация, дневная сонливость, артериальная гипотензия, представляют серьезную проблему при применении БД для лечения СОА и могут послужить причиной отказа от лечения [22,24,25].

В России частота и структура НПР при применении БД у больных с СОА практически не изучались. В 2013 году произошли изменения в регулировании оборота данной группы ЛС: постановлением Правительства РФ от 04.02.2013 № 78 “О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации” диазепам был внесен в список препаратов строгого учета, что ограничило его применение [26].

Целью исследования было установить частоту применения бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с неосложненным СОА в условиях наркологического стационара, а также изучить структуру НПР у данной категории больных в зависимости от рациональности фармакотерапии.

Материал и методы

В случайном порядке были отобраны истории болезни пациентов, госпитализированных в стационарные наркологические отделения ГБУЗ “МНПЦ Наркологии” ДЗМ с 01.01.2014 г. по 31.12.2016 г.

Критерии включения:

- Диагноз при поступлении “Синдром отмены алкоголя. F10.3”.
- Отсутствие сопутствующей зависимости от других психоактивных веществ.
- Отсутствие осложнений СОА на момент госпитализации.
- Срок госпитализации – не менее 4 дней.

Данные из историй болезни извлекали по специально разработанному алгоритму, для чего была подготовлена регистрационная карта. Учитывали следующие параметры: срок госпитализации, сопутствующие диагнозы, назначенный транквилизатор, суточная доза, длительность применения транквилизатора, парентеральное введение диазепама, суточная доза диазепама, длительность применения диазепама, назначение и прием сопутствующей психофармакотерапии, психотропные препараты и их суточные дозы.

Метод глобальных триггеров. Для анализа частоты и структуры НПР у пациентов с СОА был использован метод глобальных триггеров – Global Trigger Tool (GTT), который представляет собой специально разработанный инструмент для выявления триггеров нежелательных событий, в том числе НПР, с оценкой характера и тяжести вреда здоровью пациента. Данная методика направлена преимущественно на выявление событий, вызванных лечебно-диагностическими мероприятиями [27]. В рамках GTT выделено 6 групп (или модулей) триггеров: для перинатального отделения, для отделения реанимации и интенсивной терапии, для оказания неотложной помощи, хирургического вмешательства, медикаментозной терапии, ухода и наблюдения за пациентом. Стоит отметить, что GTT не применяется в психиатрических стационарах [27]. В среднем для оценки одного клинического случая требовалось до 20 минут. В случайно отобранных историях болезни оценивали наличие триггеров нежелательных событий. При обнаружении триггера соответствующий раздел истории болезни изучали более подробно, чтобы определить, действительно ли возникла НПР, и найти документальное подтверждение причиненного пациенту вреда [27]. При наличии НПР определяли ее тип, вероятность предотвратимости события, степень тяжести вреда, причиненного здоровью пациента, вероятную причину. Отобранные для исследования триггеры и соответствующие им НПР приведены в табл. 1, а шкалы, использованные для определения предотвратимости НПР, их типов и степени вреда здоровью, – в табл. 2.

Методика MAI. Анализ рациональности применения транквилизаторов у пациентов с СОА проводили при помощи инструмента Medical Appropriateness Index (Индекс рациональности терапии), который позволяет выразить рациональность применения препарата у пациента в баллах, что упрощает и формализует последующий анализ. Использование MAI предполагает последовательные ответы на вопросы специальной анкеты, где каждому ответу присвоен определенный балл. Итоговый балл анкеты отрицательно коррелирует с рациональностью применения ЛС. MAI применяется отдельно к каждому препарату, который назначен пациенту [28]. В настоящем исследовании MAI использован применительно к бромдигидрохлорфенилбензодиазепину (Феназепаму).

Для анализа причинно-следственной связи между приемом психотропных препаратов и развитием НПР применяли 2 инструмента: шкалу Наранжо [29] и Ливерпульскую шкалу оценки причины НПР (Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool) [30]. Каждый случай НПР нами рассматривался индивидуально и оценивался в соответствии с применяемыми инструментами. Шкала Наранжо на основе стандартного списка вопросов позволяет отнести нежелательное событие к НПР с разной долей вероятности: “Определенно”, “Сомнительно”, “Маловероятно” [29]. Ливерпульская шкала оценки причины нежелательных событий представляет собой логическую схему, следуя

ТАБЛИЦА 1. Триггеры и НПР, выбранные в рамках методики Global Trigger Tool в настоящем исследовании

Триггер	НПР
Чрезмерная седация, падение	Чрезмерная седация
Число лейкоцитов $<3 \times 10^9$/л	Нейтропения
Блокаторы H_1-рецепторов	Аллергические реакции
Сыпь	
Внезапная отмена препарата	Различные побочные реакции
Увеличение креатинина по сравнению с исходным	Увеличение креатинина по сравнению с исходным
Увеличение АЛТ и/или АСТ >20%; АЛТ>150 Ед/л	Увеличение АЛТ и/или АСТ >20% по сравнению с исходным уровнем

которой, исследователь может отнести событие к одной из 4 категорий: “Маловероятно”, “Возможно”, “Вероятно”, “Определенно” [30].

Статистическая обработка данных проводилась при помощи статистического программного пакета IBM SPSS Statistics 21.0. Для сравнения количественных переменных между выделенными группами использовали однофакторный дисперсионный анализ. Категориальные переменные сравнивали при помощи метода таблиц сопряженности (критерий χ^2).

Результаты

В фармакоэпидемиологическое исследование были включены 231 из 700 случайно отобранных историй болезни пациентов, госпитализированных в ГБУЗ “МНПЦ Наркологии” ДЗМ с 01.01.2014 по 31.12.2016 г. (табл. 3, 4).

Бензодиазепиновые транквилизаторы. Основным транквилизатором из группы БД, применяемым у пациентов с СОА, был бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Феназепам). Только в 3 (1,3%) случаях СОА купировали без применения БД. Суточная доза бромдигидрохлорфенилбензодиазепина ни разу не превышала максимально допустимую и равнялась 5,82±2,14 мг. Срок применения бромдигидрохлорфенилбензодиазепина составил в среднем 10,42±6,07 суток. Мы учитывали максимальную суточную дозу, которую назначали для купирования СОА (5 суток или менее с момента госпитализации). Если бромдигидрохлорфенилбензодиазепин назначали пациенту на срок более 5 суток, то его суточная доза составляла не более 3 мг. Показаниями к продолжению приема БД в постабстинентном периоде служили сохраняющиеся нарушения сна.

Другой бензодиазепиновый транквилизатор – диазепам – применяли у 32 (13,9%) пациентов в дозе от 10 до 40 мг в течение 1-7 дней. Диазепам ни разу не использовали в виде монотерапии и всегда сочетали с бромдигидрохлорфенилбензодиазепином. Показаниями к приему диазепама в 9 случаях служил развившийся после госпитализации алкогольный делирий, в остальных – тяжелое течение СОА, угроза развития психотической симптоматики или судорожных припадков, что не документировалось лечащим врачом в качестве изменения диагноза F10.3 (неосложненный СОА) на другой.

Безопасность бензодиазепиновых транквилизаторов. Анализ историй болезни по алгоритму GTT позволил выявить 55 триггеров. При наличии триггера историю болезни анализировали более подробно на предмет наличия НПР, которые были зафиксированы в 19 историй болезни с триггерами (табл. 5, 6).

Все выявленные НПР по категории вреда, причиненного здоровью пациента, были классифицированы как “E” – временный вред здоровью, потребовавший дополнительного лечения. Однако, дополнительное лечение пациенты с выявленными НПР, согласно медицинской документации, не получали. Анализ предотвратимости НПР по шкале J. Hallas и соавт. (1990) [31] показал, что большинство НПР не были предотвратимыми, так как возникали при применении стандартных схем лечения. Аналогичные НПР квалифицировались нами как вероятно предотвратимые, если происходили при повторной госпитализации и уже отмечались в катамнезе. Предотвратимая НПР, связан-

ТАБЛИЦА 2. Шкалы, использованные для характеристики НПР, выявленных в настоящем исследовании

Шкала оценки степени тяжести вреда, причиненного здоровью пациента вследствие НПР	
E	Временный вред здоровью, потребовавший дополнительного лечения
F	Временный вред здоровью, потребовавший госпитализации или удлинения срока госпитализации
G	Стойкий вред здоровью
H	Жизнеугрожающее состояние, требующее реанимации
I	Смерть пациента
Шкала предотвратимости НПР по J.Hallas и соавт. (1990) [31]	
Определенно предотвратима	Событие произошло вследствие лечебной процедуры, несовместимой с современной медицинской практикой или было полностью несоответствующим известным обстоятельствам
Вероятно предотвратима	Назначение не было ошибочным, но событие могло быть предотвращено при помощи усилий, не входящих в обязательные требования
Не предотвратима	Событие не могло быть предотвращено какими-либо рациональными мерами или было непредсказуемым при проведении терапии, соответствующей современным подходам
Не поддается оценке	Данных для оценки недостаточно или данные противоречивы
Тип НПР	
A	Предсказуемые, дозозависимые, частые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС
B	Непредсказуемые, не зависящие от дозы, не связанные с фармакологическим действием ЛС. Аллергии, идиосинкразии и т.п.
C	Возникают при длительном примеме ЛС. Толерантность, лекарственная зависимость, синдром отмены.
D	Отсроченные эффекты

ТАБЛИЦА 3. Количественные клинические и демографические характеристики клинических случаев, изученных в настоящем исследовании

Параметр	M±SD	Мин.	Макс.
Возраст пациентов (лет)	40,6±10	23	64
Срок госпитализации (дней)	15,67±6,89	4	56
Доза Феназепама (мг/сут)	5,82±2,14	0	10
Длительность применения Феназепама (дней)	10,42±6,07	0	26
Доза диазепама (мг/сут) (n=32)	19,38±6,69	10	40
Длительность применения диазепама (дней) (n=32)	2,31±1,42	1	7

ТАБЛИЦА 4. Частота применения БД и сопутствующей психофармакотерапии, сопутствующие заболевания, установленные для клинических случаев, изученных в настоящем исследовании

Параметр	n	%
Частота применения Феназепама	228	98,7
Частота применения диазепама	32	13,9
Сопутствующая психофармакотерапия	223	96,3
Диагнозы		
Алкогольный делирий	12	5,2
Токсическая энцефалопатия	224	97,0
Алкогольный гепатит	209	90,5
Эпиприпадки в СОА	70	30,3
Артериальная гипертония	7	3,0
Алкогольная кардиомиопатия	36	15,6
Токсическая полинейропатия	15	6,5
Хронический гепатит С	35	15,2
Шизофрения параноидная	2	0,9

ная с чрезмерной седацией пациента, могла быть обусловлена медленным развитием НПР, что отражалось в дневниках лечащего врача. Однако дозировка бромдигидрохлорфенилбензодиазепина не была своевременно снижена, что привело к выраженной седации, слабости, падениям пациента.

В качестве наиболее вероятной причины НПР во всех случаях рассматривали психофармакотерапию.

Выявленные НПР были отнесены к типу А – предсказуемые, дозозависимые, частые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС. Один случай чрезмерной седации и падения пациента, отмеченный на второй день госпитализации, был непредсказуем и отнесен к типу В.

Анализ причинно-следственной связи по шкале Наранжо показал, что практически все НПР относились к категории "Возможно". Ливерпульская шкала оценки причины нежелательных эффектов ЛС, с нашей точки зрения, является более удобным инструментом. Согласно данной методике 8 случаев повышения креатинина в сыворотке крови были отнесены к категории "Определенно". Это позволили сделать данные об аналогичном НПР во время предыдущих госпитализацияй.

Триггеры "Повышение уровня креатинина в сыворотке крови" и "Повышение уровня АЛТ/АСТ в сыворотке более 20% от нормы" довольно часто встречались у пациентов с СОА. Основной причиной повышения активности аминотрансфераз был токсический гепатит. Повторный анализ крови проводился не во всех случаях, что не позволяло сделать вывод о возможном развитии НПР. Пациенты, у которых установлены НПР "Повышение уровня креатинина в сыворотке крови" и "Повышение уровня АЛТ/АСТ в сыворотке более 20% от первоначального значения", имели как минимум 2 биохимических анализа крови за период госпитализации.

Триггер "Чрезмерная седация", выявленный в 2 историях болезни, позволил установить факт развития соответствующей НПР. В обоих случаях чрезмерная седация развивалась на фоне монотерапии БД на 2-3-й день госпитализации и фиксировалась в истории болезни как "сильная слабость, нарушения координации и падения".

Триггер "Внезапная отмена БД", указывающий на риск развития НПР у больного, ни разу не подтвердил наличие таковой. В обоих случаях отмена БД была связана с отсутствием препаратов в отделении и являлось вынужденной мерой.

Анализ рациональности фармакотерапии у пациентов с выявленными триггерами и НПР. Целью анализа был поиск взаимосвязей между разными подходами к применению БД и риском развития НПР (табл. 7, 8). Наличие триггеров или НПР не было связано с дозами, длительностью применения бромдигидрохлорфенилбензодиазепина, а также рациональностью фармакотерапии согласно индексу MAI. В настоящем исследовании на изменение значения показателя MAI влияло только дублирование назначений, т.е. одновременное назначение нескольких транквилизаторов из группы БД. Индекс MAI не превышал 1 балла, так как другие показатели шкалы MAI были равны нулю: у бензодиазепиновых транквилизаторов не обнаружено опасных взаимодействий с другими психотропными препаратами, сроки и дозы соответствовали инструкции препарата и действующим клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи больным СОА.

Обсуждение

В проведенном нами фармакоэпидемиологическом исследовании было установлено, что бромдигидрохлорфенилбензодиазепин применяется у 99% пациентов с СОА. Кроме того, большинство пациентов получают

ТАБЛИЦА 5. Общее количество выявленных триггеров и НПР

Параметр	n	%
Триггеры	55	100
Повышение креатинина в сыворотке крови	14	25,5
Повышение АЛТ/АСТ более 20% от нормы	37	67,3
Чрезмерная седация	2	3,6
Внезапная отмена БД	2	3,6
НПР	19	100
Повышение креатинина в сыворотке крови	13	68,4
Повышение АЛТ/АСТ в сыворотке более 20% от первоначального значения	4	21
Чрезмерная седация	2	10,5
НПР при триггере "Внезапная отмена БД"	0	0

ТАБЛИЦА 6. Описание выявленных НПР по алгоритму Global Trigger Tool

	Повышение уровня креатинина в сыворотке крови		Повышение АЛТ/АСТ в сыворотке более 20% от первоначального		Чрезмерная седация	
	n	%	n	%	n	%
Категория НПР - E	13	100	4	100	2	100
Предотвратимость НПР						
непредотвратима	11	84,6	0	0	1	50
вероятно предотвратима	2	15,4	4	100	1	50
Причина НПР						
лечение	13	100	4	100	2	100
не выявлена	0	0	0	0	0	0
Тип НПР						
A	13	100	4	100	1	50
B	0	0	0	0	1	50
Причинно-следственная связь по шкале Наранжо						
возможна	13	100	4	100	1	50
сомнительна	0	0	0	0	1	50
Причинно-следственная связь по LADRCAT						
мало вероятна	0	0	0	0	1	50
возможна	7	55,9	4	100	1	50
определенная	8	46,2	0	0	0	0

Примечание: LADRCAT - Ливерпульская шкала оценки причинности нежелательных событий [30]

его также на стадии постабстинентных расстройств с целью достижения снотворного эффекта. Данный вывод следует из анализа среднего срока приема бромдигидрохлорфенилбензодиазепина. БД считают относительно безопасным классом ЛС, хотя они могут вызывать НПР. Наиболее часто встречались изменения лабораторных показателей в динамике (АЛТ, АСТ, креатинин), значимо реже – падения и чрезмерная седация. Возможно, что падения и выраженная седация у пациентов редко описывались лечащими врачами, поэтому оценить реальную частоту данных НПР мы не смогли (это недостаток любого ретроспективного исследования). Как следует из анализа подгрупп пациентов с НПР и без таковых, значимых различий паттерна применения бензодиазепиновых транквилизаторов и среднего значения индекса рациональности фармакотерапии MAI между ними не выявлено. В условиях наркологического стационара практически все пациенты получают психотропные препараты помимо БД, особенно на стадии постабстинентных расстройств, однако сопутствующая психофармакотерапия существенно не влияла на число выявленных триггеров и НПР. Суточная доза и срок применения бромдигидрохлорфенилбензодиазепина ни разу не превысили рекомендованные инструкцией по применению. Приведенные данные позволяют сделать вывод, что причина возникновения НПР при терапии СОА бензодиазепинами кроется в межиндивидуальных различиях пациентов, которые невозможно учесть при фармакоэпидемиологическом анализе. В обсервационных исследованиях часто обнаруживают значимые различия в переносимости фармакотерапии при анализе относительно однородных когорт пациентов [19,20]. Но при этом предикторы НПР бензодиазепинов в подобных работах остаются неустановленными. Чтобы установить факторы риска развития НПР при приеме ЛС данной группы, необходимо проведение проспективных исследований у пациентов, принимающих бензодиазепиновые транквилизаторы для купирования СОА, с обязательным изучением биомаркеров (генотипических, фенотипических). Проспективное исследование позволит также максимально широко охватить НПР, развивающиеся на фоне терапии.

Заключение

В данной работе впервые проанализировано применение БД при лечении СОА после внесения диазепама в список III сильнодействующих лекарственных средств, что ограничило его использование в наркологическом стационаре [27]. Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин

ТАБЛИЦА 7. Результаты анализа различий применения БД среди клинических случаев с выявленными триггерами и НПР "Повышение уровня креатинина в сыворотке крови" по алгоритму GTT

Параметр	Триггер “Повышение уровня креатинина в сыворотке крови”			НПР “Повышение уровня креатинина в сыворотке крови”		
	Да (n=14)	Нет (n=217)	p	Да (n=13)	Нет (n=217)	p
Доза феназепама, мг	5,64±2,53	5,83±2,12	0,753	5,69±2,63	5,83±2,12	0,828
Срок применения феназепама, дни	12,57±7,36	10,28±5,97	0,172	11,92±7,23	10,33±6	0,359
Срок госпитализации, дни	18,07±5,03	15,51±6,97	0,179	17,62±4,93	15,55±6,98	0,295
MAI, балл	0,43±0,51	0,25±0,43	0,138	0,38±0,51	0,25±0,44	0,293
Сопутствующая ПФТ, n (%)	14 (100)	209 (96,3)	0,602	13 (100)	210 (96,3)	0,590
Применение Феназепама, n (%)	13 (93,0)	215 (94,0)	0,900	12 (92,0)	216 (94,0)	0,850

Примечания: MAI - среднее значение показателя Medical Appropriateness Index; ПФТ - психофармакотерапия

ТАБЛИЦА 8. Результаты анализа различий применения БД среди клинических случаев с выявленными триггерами и НПР "Повышение уровня АЛТ/АСТ в сыворотке более 20% от первоначального" по алгоритму GTT

Параметр	Триггер "Повышение уровня АЛТ/АСТ в сыворотке более 20%"			НПР "Повышение уровня АЛТ/АСТ в сыворотке более 20% от первоначального"		
	Да (n=37)	Нет (n=194)	p	Да (n=4)	Нет (n=337)	p
Доза феназепама, мг	5,57±2,08	5,87±2,16	0,439	5,25±1,26	5,83±2,16	0,594
Срок применения феназепама, дней	11,08±6,54	10,29±5,98	0,471	9,5±2,52	10,44±6,11	0,760
Срок госпитализации, дней	14,81±5,83	15,83±7,08	0,411	16,75±5,44	15,65±6,92	0,752
MAI, балл	0,35±0,48	0,24±0,43	0,167	0,25±0,5	0,26±0,44	0,964
Сопутствующая ПФТ, n (%)	37 (100)	188 (95,9)	0,209	4 (100)	219 (96,5)	0,510
Применение Феназепама, n (%)	36 (97,3)	192 (99,0)	0,820	4 (100)	224 (98,7)	0,740

Примечания: MAI - среднее значение показателя Medical Appropriateness Index; ПФТ - психофармакотерапия

– основной препарат, назначаемый пациентам в состоянии СОА. Не было выявлено факторов, которые влияли на частоту и структуру триггеров и НПР бромдигидрохлорфенилбензодиазепина. Для выявления факторов, влияющих на риск развития НПР при применении бензодиазепиновых транквилизаторов у пациентов с СОА, необходимо изучение межиндивидуальных различий пациентов в условиях когортного проспективного исследования. Наиболее вероятен вклад генотипических и фенотипических биомаркеров: их ассоциация с профилем безопасности бромдигидрохлорфенилбензодиазепина ранее не изучалась.

1. Olsen RW, Sieghart W. International Union of Pharmacology. LXX. Subtypes of γ-Aminobutyric AcidA Receptors: Classification on the Basis of Subunit Composition, Pharmacology, and Function. Update. Pharmacol Rev 2008;60(3): 243-60.
2. Saari TI, Uusi-Oukari M, Ahonen J, Olkkola KT. Enhancement of GABAergic activity: neuropharmacological effects of benzodiazepines and therapeutic use in anesthesiology. Pharmacol Rev 2011;63(1):243-67.
3. Belelli D, Peden DR, Rosahl TW, et al. Extrasynaptic GABAA receptors of thalamocortical neurons: a molecular target for hypnotics. J. Neuroscience 2005; 50(25):11513-20.
4. Ernst M, Brauchart D, Boresch S, Sieghart W. Comparative modeling of GABA(A) receptors: limits, insights, future developments. Neuroscience 2003; 4(119):933-43.
5. Gerak LR. Selective changes in sensitivity to benzodiazepines, and not other positive GABAA modulators, in rats receiving flunitrazepam chronically. Psychopharmacology 2009;204(4):667-77.
6. Hall RI, Schwieger IM, Hug CC. The anesthetic efficacy of midazolam in the enflurane-anesthetized dog. Anesthesiology 1988;68(6):862-6.
7. Huerta C, Abbing-Karahagopian V, Requena G, et al. Exposure to benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs) in seven European electronic healthcare databases: a cross-national descriptive study from the PROTECT-EU Project. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2016;25:56-65.
8. Kurko TAT, Saastamoinen LK, Tähkäpää S, et al. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns a systematic review of register-based studies. Eur Psychiatry 2015;30(8):1037-47.
9. Preskorn SH. A way of conceptualizing benzodiazepines to guide clinical use. J Psych Practice 2015;21(6):436-41.
10. Sim F, Sweetman I, Kapur S, Patel MX. Re-examining the role of benzodiazepines in the treatment of schizophrenia: A systematic review. J Psychopharmacol 2015;29(2):212-23.
11. Bienvenu OJ, Neufeld KJ. Post-traumatic stress disorder in medical settings: focus on the critically oll. Curr Psych Rep 2011;13(1):3-9.
12. Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R, et al. Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: Results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD). J Affect Dis 2008; 110(1-2):84 93.
13. Осадший Ю.Ю., Вобленко Р.А., Арчаков Д.С., Тараканова Е.А. Место бензодиазепинов в современной терапии психических расстройств (обзор доказательных исследований). Современная терапия психических расстройств. 2016;1:2-10.
14. Lagae L. Overview of clinical efficacy and risk data of benzodiazepines for prolonged seizures. Epileptic Dis 2014;16(1):S44-9.
15. Naylor DE. Treating acute seizures with benzodiazepines: does seizure duration matter? Epileptic Dis 2014;16(1):S69-83.
16. Amato L, Minozzi S, Davoli M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of the Alcohol Withdrawal Syndrome. Cochrane database of systematic reviews 2011;6:CD008537.
17. Schaefer TJ, Hafner JW. Are benzodiazepines effective for alcohol withdrawal? Ann Emerg Med 2013;62(1):34-5.
18. Ладыженский М.Я., Городничев А.В., Костюкова Е.Г. Бензодиазепиновые анксиолитики: востребованы ли они сегодня? Современная терапия психических расстройств 2014;2:20-5
19. Arbanas G, Arbanas D, Dujam K. Adverse effects of benzodiazepines in psychiatric outpatients. Psychiatria Danubina 2009;1(21):103-7.
20. Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B. Side effects of treatment with benzodiazepines. Psychiatria Danubina 2010;22(1):90 3.
21. Liang J, Olsen RW. Alcohol use disorders and current pharmacological therapies: the role of GABA(A) receptors. Acta Pharmacol Sin 2014;35(8):981-93.
22. Wong A, Benedict N, Lohr BR, et al. Management of benzodiazepine-resistant alcohol withdrawal across a healthcare system: Benzodiazepine dose-escalation with or without propofol. Drug Alcohol Depend 2015;154:296-9.
23. Bonnet U, Lensing M, Specka M, Scherbaum N. Comparison of two oral symptom-triggered pharmacological inpatient treatments of acute alcohol withdrawal: Clomethiazole vs. Clonazepam. Alcohol Alcoholism 2011;46(1):68-73.
24. Rubio G, López-Muñoz F, Ponce G, et al. Zonisamide versus diazepam in the treatment of alcohol withdrawal syndrome. Pharmacopsychiatry 2010;43:257-62.
25. Wong N, Abraham G. Managing delirium in the emergency department: tools for targeting underlying etiology. Emerg Med Pract 2015;17(10):1-21.
26. Порсева Н.Ю., Дворская О.Н., Солонинина А.В. Регламентация обращения лекарственных препаратов, производных бензодиазепина. Современные проблемы науки и образования. 2013; №3: 357.
27. Назаренко Г.И., Клейменова Е.Б., Отделенов В.А. и др. Использование триггеров нежелательных событий для выявления побочных реакций при применении лекарственных средств в стационаре. Клин фармакол тер 2015; 24(4):55-62
28. Сычев Д.А., Сосновский Е.Е., Отделенов В.А. Индекс рациональности применения лекарственного средства как метод борьбы с полипрагмазией. Клин фармакол тер 2016;25(3):79-82
29. Busto U, Naranjo CA, Sellers EM. Comparison of two recently published algorithms for assessing the probability of adverse drug reactions Br J Clin Pharmacol. 1982;13(2):223-7.
30. Gallagher RM, Kirkham JJ, Mason JR, et al. Development and inter-rater reliability of the Liverpool Adverse Drug Reaction Causality Assessment Tool. PLoS ONE 2011;12(6):e28096.
31. Hallas J, Harvald B, Gram LF, et al. Drug related hospital admissions: the role of definitions and intensity of data collection, and the possibility of prevention. Intern Med 1990;228(2):83-90.

The safety of benzodiazepine tranquilizers in patients with alcohol withdrawal syndrome in real clinical practice

D.V. Ivashchenko, E.V. Ivanova, M.S. Zastrozhin, A.D. Aguzarov, V.V. Shypicyn, L.M. Savchenko, E.A. Bryun, D.A. Sychev

Aim. To study the frequency of benzodiazepine tranquilizers' prescription in hospitalized patients with uncomlicated alcohol withdrawal syndrome and the structure of the adverse drug events (ADE) in those patients in relation to pharmacotherapy's rationality.

Material and methods. We randomly collected case records of patients with diagnosis of Alcohol withdrawal syndrome (F10.3 by ICD-10) hospitalized to the narcological department from 01.01.2014 to 31.12.2016. The following information was extracted: clinical and demographical data, prescribed benzodiazepine tranquilizer and it's dose, duration of administration, concomitant psychopharmacotherapy. The

rationality of benzodiazepine's prescription was evaluated by Medical Appropriateness Index (MAI). The safety of medicines was studied with the Global Trigger Tool (GTT).

Results. We selected for analysis 231 of 700 case records. Bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine was prescribed in 98.7% patients with alcohol withdrawal syndrome. Daily dose never exceeded the maximum recommended dose and averaged 5.82±2.14 mg. The mean duration of treatment was 10.42±6.07 days. The study of safety with the GTT showed 55 triggers. ADE were confirmed in 19 cases and included "Elevated serum creatinine" (n=13), "Elevated serum ALT/AST by more than 20% of initial value" (n=4) and "Excessive sedation" (n=2). Bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine's dose, duration of administration, MAI value and concomitant psychiatric medications had no impact on ADE's risk or trigger's occurence.

Conclusion. Bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine was the most common benzodiazepine prescribed to patients with alcohol dependence syndrome and post-abstinent disorders. Clinical and demographic factors did not influence the frequency and structure of trriggers and ADE. In order to reveal benzodiazepine-induced ADE's risk factors it is necessary to study interindividual differences between patients. The contribution of genotype and phenotype might be significant though their association with bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine safety profile requires additional studies.

Keywords. *Benzodiazepine tranquilizers, safety, pharmacoepidemiology, alcohol dependence syndrome, bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (2), 70-76.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Анализ исследований EMPA-REG OUTCOME, LEADER и SUSTAIN-6: возможные механизмы снижения сердечно-сосудистого риска под действием новых сахароснижающих средств

А.А. Мосикян[1], В. Чжао[1], Т.Л. Галанкин[1], А.С. Колбин[1,2]

[1] ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург
[2] ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Одним из наиболее значимых критериев, необходимых для регистрации новых сахароснижающих препаратов, является их сердечно-сосудистая безопасность, подтвержденная в долгосрочных проспективных плацебо-контролируемых исследованиях. Эмпаглифлозин, ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (SGLT-2), стал первым сахароснижающим средством, имевшим преимущество перед плацебо по безопасности для сердечно-сосудистой системы (исследование EMPA-REG OUTCOME). Кардиопротективный эффект эмпаглифлозина объясняют не только диуретическим и гипотензивным эффектами, но и положительным влиянием на функцию левого желудочка и энергетический метаболизм миокарда. Лираглутид (исследование LEADER) и семаглутид (исследование SUSTAIN-6), аналоги человеческого глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), также превосходили плацебо по сердечно-сосудистой безопасности. В данном случае кардиопротективный эффект, предположительно, характерен для всего класса, наблюдается у определенных категорий пациентов и отражает, прежде всего, снижение массы тела, уменьшение реперфузионного повреждения миокарда при остром коронарном синдроме, незначительное снижение АД и повышение натрийуреза, а также улучшение эндотелиальной функции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Несмотря на значительные различия механизмов действия ингибиторов SGLT2 и аналогов ГПП-1, в основе их кардиопротективного действия, вероятно, лежат сходные механизмы, роль которых требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова. *Эмпаглифлозин, лираглутид, семаглутид, сердечно-сосудистый риск.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (2), 77-82.

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

О повышенном риске развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом (СД) достоверно известно с 1979 года, когда были опубликованы первые результаты Фрамингемского исследования [1]. Двадцатилетнее наблюдение за фрамингемской когортой продемонстрировало 2-3-кратное увеличение риска наступления сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД по сравнению с таковым в общей популяции. В наибольшей степени увеличивался риск развития перемежающейся хромоты и застойной сердечной недостаточности и в меньшей степени – ишемической болезни сердца. После внесения поправки на кофакторы было показано, что СД нивелирует защитный эффект женского пола в отношении сердечно-сосудистой смертности и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. У пациентов с СД, по сравнению с общей популяцией, в 1,7 раза выше смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, в 1,8 раза выше частота госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) и в 1,5 раза выше частота развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [2].

Для оценки влияния проводимого лечения СД на клинические исходы было введено понятие выраженных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий,

объединяющих сердечно-сосудистую и общую смертность, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), нефатальное ОНМК, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности (СН) и нестабильной стенокардии, а также реваскуляризацию коронарных артерий [3]. В большинстве клинических исследований используется трех- или четырехкомпонентная комбинированная первичная конечная точка, включающая в себя (1) сердечно-сосудистую смерть, (2) нефатальный ИМ, (3) ОНМК и (4) госпитализацию по поводу СН. Комбинированная первичная конечная точка стала обязательной для оценки безопасности всех сахароснижающих лекарственных средств (ЛС) с 2008 года, когда FDA (Администрация США по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами) ввела требование о проверке нулевой гипотезы о том, что новый препарат по крайней мере не увеличивает риск сердечно-сосудистых исходов по сравнению с плацебо (*non-inferiority*) [4].

В 2015-2016 гг. были опубликованы результаты четырех плацебо-контролируемых клинических исследований 3 фазы по изучению сердечно-сосудистой безопасности ликсисенатида (ELIXA [5]), лираглутида (LEADER [6]), семаглутида (SUSTAIN6 [7]) и эмпаглифлозина (EMPA-REG OUTCOME [8]). В трех из них исследуемые ЛС имели преимущество перед плацебо [6-8]. Во всех вышеперечисленных исследованиях была использована иерархическая методика проверки статистических гипотез [9], когда тестирование начинали с non-inferiority нулевой гипотезы, а в случае ее отклонения проверяли нулевую гипотезу о профилактическом эффекте исследуемых ЛС, т.е. снижении риска комбинированной первичной конечной точки по сравнению с плацебо (*superiority*). При подобном тестировании FDA не требует использования поправки на множественность сравнений [10]. После выполнения *non-inferiority* и *superiority* тестов для комбинированной первичной конечной точки (3 или 4 компонента) обычно проводили анализ post hoc ряда ее отдельных компонентов.

Исследование EMPA-REG OUTCOME (эмпаглифлозин/плацебо)

Основные результаты. Первым сахароснижающим ЛС, показавшим преимущество по выживаемости пациентов по сравнению с плацебо, был эмпаглифлозин – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (SGLT2). В исследовании принимали участие пациенты с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий. Медиана длительности лечения составила 2,6 года, а наблюдения – 3,1 года [8]. В конечный анализ было включено 2333 пациентов, получавших плацебо, и 4687 пациентов, получавших эмпаглифлозин в дополнение к основной сахароснижающей терапии. Эмпаглифлозин снизил частоту наступления комбинированной первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальные ИМ и ОНМК) на 14% по сравнению с плацебо ($p=0,04$) [8]. Различие между группами было достигнуто за счет снижения сердечно-сосудистой смертности на 38% ($p<0,001$) и частоты госпитализаций по поводу СН на 35% ($p=0,002$), которое отмечалось уже в первый год лечения [8]. В то же время частота нефатальных ИМ ($p=0,22$) и ОНМК ($p=0,16$) не отличалась между группами [8].

За все время наблюдения средний уровень гликированного гемоглобина под действием эмпаглифлозина снижался не более чем на 0,60% [8]. Кроме того, лечение эмпаглифлозином привело к статистически значимому снижению систолического АД в среднем на 3 мм рт. ст., массы тела на 1 кг, окружности талии на 1 см и увеличению концентрации липопротеидов высокой плотности на 0,05 ммоль/л [8]. Наличие столь малых различий характерно для исследований с очень большой выборкой, а клиническое их значение следует признать сомнительным. Следует отметить, что пациенты в обеих группах принимали антигипертензивные ЛС, в связи с чем эффект эмпаглифлозина на АД мог быть заниженным (см. далее).

Обсуждение результатов EMPA-REG OUTCOME. Результаты EMPA-REG OUTCOME не были ожидаемыми, поэтому большой интерес вызывает изучение механизмов профилактического действия эмпаглифлозина [11]. Влияние эмпаглифлозина на общеизвестные сердечно-сосудистые факторы риска либо отсутствовало (концентрация липопротеидов низкой плотности), либо было незначительным (систолическое АД, масса тела, окружность талии, концентрация липопротеидов высокой плотности), либо недостаточным для объяснения степени снижения риска комбинированной первичной конечной точки (гликированный гемоглобин) [12]. Следует отметить, что помимо сахароснижающих ЛС значительная часть пациентов принимали антигипертензивные ЛС (47,4% в группе плацебо и 40,6% в группе эмпаглифлозина), в том числе диуретики (22,7% и 16,2%, соответственно) [8]. Более высокая частота их применения в группе плацебо, вероятно, отражает изменения в тактике ведения пациентов в группе эмпаглифлозина, который оказывает диуретическое и, как следствие, гипотензивное действие. Таким образом, кардиопротективное действие эмпаглифлозина не может быть объяснено исключительно снижением АД и повышением диуреза [13].

В исследовании EMPA-REG OUTCOME зафиксировано статистически незначимое увеличение частоты фатальных и нефатальных ОНМК в 1,18 раз ($p=0,26$) [8], что вызывает некоторую тревогу у врачебного сообщества. Увеличение риска ОНМК на фоне снижения систолического АД кажется противоречивым, так как оно коррелирует со снижением частоты инсульта [14]. Однако не следует забывать, что систолическое АД при лечении эмпаглифлозином снизилось в среднем всего на 3 мм рт. ст., что, вероятно, не могло оказать какого-либо влияния на риск ОНМК. Некоторые авторы связывают возможное повышение риска развития ОНМК с гемоконцентрирующим эффектом эмпаглифлозина (снижение объема циркулирующей плазмы, повышение гематокрита) [11].

В мета-анализах прием диуретиков ассоциировался со снижением сердечно-сосудистой смертности на 20% и со статистически значимым снижением частоты ОНМК [15,16]. В настоящем исследовании частота ОНМК не снизилась, а степень снижения сердечно-сосудистой смертности превосходила 20%, что свидетельствует в пользу наличия других механизмов действия эмпаглифлозина на сердечно-сосудистую систему, кроме диуретического [13].

Потенциальные механизмы кардиопротективного действия эмпаглифлозина

В настоящее время выделяют три механизма, которые могут объяснить быстрое снижение сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности при лечении эмпаглифлозином по сравнению с плацебо при отсутствии различий в частоте нефатальных ИМ и ОНМК [11]. Во-первых, увеличение диуреза способствует уменьшению объема циркулирующей плазмы (что отражает повышение гематокрита при приеме ЛС) и, следовательно, снижению преднагрузки на левый желудочек. Во-вторых, снижение общего периферического сосудистого сопротивления ведет к снижению АД за счет уменьшения посленагрузки на левый желудочек. И, наконец, предполагается улучшение метаболизма миокарда, однако прямое действие эмпаглифлозина на мышцу сердца подвергается сомнению, поскольку в миокарде находятся преимущественно SGLT1, а не SGLT2 переносчики [11].

Действительно, ингибиторы SGLT2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин) индуцируют натрийурез, усливают осмотический диурез [17] и способствуют снижению как систолического, так и диастолического АД [8]. Диуретический и гипотензивный эффекты ингибиторов SGLT2 считаются одними из наиболее значимых [18] и, предположительно, вносят большой вклад в снижение риска сердечно-сосудистых исходов в первые недели лечения, когда различия систолического АД между пациентами, принимающими эмпаглифлозин и плацебо, максимальны [19]. Немаловажным является механизм увеличения диуреза при приеме ингибиторов SGLT2. Эти препараты блокируют повышенную у пациентов с СД 2 типа реабсорбцию натрия и глюкозы в почечных канальцах, тем самым повышая доставку ионов натрия к *macula densa* дистального извитого канальца нефрона [20]. В результате снижается активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, происходит расширение приносящей и сужение выносящей артериол и нормализуется давление в клубочке. Комбинация вышеописанных эффектов может объяснять как снижение сердечно-сосудистого риска, так и ренопротективный эффект ЛС [20]. Остается неясным, свойственен ли данный эффект всему классу ингибиторов SGLT2, учитывая их неодинаковую тропность к SGLT1 и SGLT2 [21].

Другим потенциальным механизмом кардиопротективного действия ингибиторов SGLT2 является улучшение метаболизма миокарда. Известно, что у здоровых людей введение инсулина в физиологических концентрациях стимулирует захват глюкозы кардиомиоцитами и способствует снижению концентрации свободных жирных кислот в крови. При этом потребление β-гидроксибутирата миокардом снижается до нуля [22]. У пациентов с сахарным диабетом нарушена инсулинзависимая утилизация глюкозы [23], а энергия в большей степени извлекается за счет окисления свободных жирных кислот [24]. Последнее по сравнению с окислением глюкозы требует на 8% больше кислорода для продукции того же количества АТФ [25]. Прием эмпаглифлозина ведет к увеличению гематокрита посредством не только снижения объема циркулирующей плазмы, но и стимуляции эритропоэза при усилении почечного кровотока [13]. В результате увеличения количества эритроцитов происходит повышение доставки кислорода к тканям, в том числе к миокарду [13], который перестает быть “двигателем без топлива” в условиях повышенной утилизации свободных жирных кислот [26].

Кроме того, было показано, что повышение концентрации ионов кальция и натрия в цитоплазме и снижение концентрации ионов кальция в митохондриях является одним из основных механизмов развития сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти [27]. Эмпаглифлозин прямо ингибирует Na^+/H^+-обменник в изолированных кардиомиоцитах кроликов и крыс. Это приводит к снижению цитоплазматической концентрации ионов натрия и кальция, а также к увеличению митохондриальной концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах [27]. Таким образом, препарат оказывает действие на патогенез сердечной недостаточности. Данный эффект представляется особенно значимым в связи с отсутствием изменений частоты ИМ и ОНМК при лечении эмпаглифлозином, которое указывает на меньшую роль контроля гликемии, массы тела и АД [27].

Менее вероятными, но все же возможными объяснениями эффектов эмпаглифлозина признают незначительное подавление симпато-адреналовой системы, уменьшение длительности миокардиальной ишемии, патологической гипертрофии и фиброза кардиомиоцитов, снижение частоты аритмий, а также более высокую частоту применения ЛС, ухудшающих сердечно-сосудистый прогноз, в группе плацебо [11]. По мнению исследовательской группы EMPA-REG OUTCOME ингибиторы SGLT2 могут также модулировать ригидность артериальной стенки, альбуминурию и оксидативный стресс [28], однако информации о влиянии на них ингибиторов SGLT2 в настоящий момент недостаточно.

Исследования ELIXA (ликсисенатид/плацебо), LEADER (лираглутид/плацебо) и SUSTAIN-6 (семаглутид/плацебо)

Ликсисенатид (агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 – ГПП-1), лираглутид (аналог человеческого ГПП-1) и семаглутид (аналог человеческого

ТАБЛИЦА 1. Основные результаты исследований ELIXA, LEADER и SUSTAIN-6

Параметры	ELIXA (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и ОНМК, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии)			LEADER (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и ОНМК)			LEADER (сердечно-сосудистая смерть, нефатальные ИМ и ОНМК)		
	Отн. рисков	95% ДИ	p	Отн. рисков	95% ДИ	p	Отн. рисков	95% ДИ	p
Частота сердечно-сосудистых исходов (NI/S)	1,02	0,89-1,17	<0,001 0,81	0,87	0,78-0,97	<0,001 0,01	0,74	0,58-0,95	<0,001 0,02
Сердечно-сосудистая смертность	0,98	0,78-1,22	0,85	0,78	0,66-0,93	0,007	0,98	0,65-1,48	0,92
Нефатальный ИМ	1,03	0,87-1,22	0,71	0,88	0,75-1,03	0,11	0,74	0,51-1,08	0,12
Нефатальное ОНМК	1,12	0,79-1,58	0,54	0,89	0,72-1,11	0,30	0,61	0,38-0,99	0,04
Госпитализация по поводу нестабильной стенокардии	1,11	0,47-2,62	0,81	0,98	0,76-1,26	0,87	0,82	0,47-1,44	0,49
Госпитализация по поводу СН	0,97	0,85-1,10	0,63	0,87	0,73-1,05	0,14	1,11	0,77-1,61	0,57

Примечание: *NI = Non-inferiority (исследуемый ЛС не хуже); S = Superiority (превосходство исследуемого ЛС). ИМ – инфаркт миокарда; ОНМК – острая недостаточность мозгового кровоснабжения; ДИ – доверительный интервал; СН – сердечная недостаточность

ГПП-1) оказывали сопоставимое действие на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД (табл. 1). Пациенты во всех трех исследованиях были сопоставимы по исходным характеристикам. Средняя длительность наблюдения составила 25 месяцев для ликсисенатида, 24 месяца для семаглутида и 46 месяцев для лираглутида.

У пациентов, принимавших ликсисенатид, по сравнению с плацебо, не было достоверных различий ни в частоте комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, нефатальные ИМ и ОНМК, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии), ни в общей смертности, ни в частоте госпитализаций по поводу СН [5].

В то же время лираглутид превосходил плацебо по влиянию на частоту комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, нефатальные ИМ и ОНМК) и сердечно-сосудистую смертность. В то же время частота нефатальных ИМ и ОНМК и частота госпитализаций по поводу СН не отличались между группами лираглутида и плацебо [6]. Указанные преимущества были достигнуты на фоне адекватного медикаментозного лечения и меньшей потребности в диуретиках, а также в сахароснижающих и гиполипидемических ЛС в группе лираглутида. Более значительное снижение риска сердечно-сосудистых исходов при приеме лираглутида было отмечено у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м^2, а также с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе [6]. Абсолютная разница сердечно-сосудистой смертности составила 1,3% (4,7% и 6,0% в группах лираглутида и плацебо, соответственно), а частоты комбинированной первичной конечной точки – 1,9% (13,0% и 14,9%, соответственно).

У пациентов, принимавших семаглутид, также было зафиксировано снижение частоты комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смертность, нефатальные ИМ и ОНМК) по сравнению с группой плацебо, преимущественно за счет снижения частоты нефатальных ИМ и ОНМК при отсутствии различий сердечно-сосудистой смертности [7]. Результаты анализ подгрупп не представлены, однако авторы исследования обращают внимание на более выраженный кардиопротективный эффект семаглутида у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, а также предупреждают о невозможности экстраполяции результатов на более длительный период лечения [7]. Разница частоты комбинированной первичной конечной точки составила 2,3% (6,6% и 8,9% в группах семаглутида и плацебо, соответственно), а частоты ОНМК – 1,1% (1,6% и 2,7%, соответственно) [7].

Результаты LEADER и SUSTAIN-6 поднимают вопрос о возможном “эффекте класса” аналогов человеческого ГПП-1. В настоящее время данный вопрос остается открытым, однако существует несколько теорий, объясняющих кардиопротективное действие аналогов человеческого ГПП-1.

Потенциальные механизмы кардиопротективного действия аналогов ГПП-1

ГПП-1 – инкретин, вырабатываемый L-клетками слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки. Гиперадренергическое состояние, развивающееся при сердечной недостаточности, приводит к повышению циркуляции свободных жирных кислот (СЖК) и, как следствие, к “переключению” метаболизма миокарда на их утилизацию [29]. Поскольку для производства одинакового количества АТФ для окисления СЖК требуется на 10-15% кислорода больше, чем для окисления глюкозы, в результате повышения их циркуляции происходит снижение выработки АТФ и нарастает инсулинорезистентность [30]. ГПП-1 усиливает секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы в ответ на поступление глюкозы и триглицеридов с пищей и повышает захват глюкозы миокардом посредством транслокации транспортеров глюкозы 1 и 4 типов (GLUT1 и GLUT4, соответственно) на мембраны сарколеммы [30]. Эти данные не являются однозначными: было показано нарушение начальной фазы клиренса глюкозы через мембраны кардиомиоцитов при введении эксенатида добровольцам с СД 2 типа и ишемической болезнью сердца. Нарушение суммарного захвата глюкозы миокардом при этом зафиксировано не было [31]. В то же время введение эксенатида способствовало

повышению коронарного кровотока [31].

У мышей, у которых отсутствует ген рецептора ГПП-1, с возрастом развивается гипертрофия левого желудочка и, как следствие, нарушение его сократимости и диастолической функции [32]. Метаболит ГПП-1 (ГПП-1 [9-36]) повышает сократительную способность изолированного крысиного сердца в период реперфузии [33], а прием лираглутида у мышей как с нормогликемией, так и с СД уменьшал площадь ИМ и снижал смертность в течение 28 дней (20 и 77 % в группах лираглутида и плацебо, соответственно, p=0,0001) [34]. У пациентов с ИМ введение эксенатида перед коронарной ангиопластикой снижало выраженность реперфузионного повреждения миокарда [35].

Кроме того, ГПП-1 улучшал эндотелиальную функцию у пациентов с СД 2 типа и ишемической болезнью сердца [36], способствовал вазодилатации как напрямую через активацию рецепторов ГПП-1 [37], так и опосредованно через стимуляцию секреции инсулина [36], а также снижал активность симпатической нервной системы [38]. Длительная инфузия ГПП-1 повышала фракцию выброса левого желудочка [39,40], переносимость физических нагрузок и качество жизни у пациентов как с СД, так и без диабета [41]. Ограничением данных исследований является небольшое количество пациентов.

Инфузии ГПП-1 способствовали повышению диуреза и натрийуреза как у здоровых добровольцев, так и у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью [42]. У пациентов с ожирением ГПП-1 вызывал снижение секреции протонов почками и снижение клубочковой гиперфильтрации и, возможно, оказывал ренопротективное действие [42].

Помимо этого, предполагается, что кардиопротективный эффект в значительной мере опосредуется широко известными эффектами инкретинов, такими как снижение массы тела и АД [43]. Однако следует иметь в виду, что несмотря на достоверность снижения АД при назначении аналогов ГПП-1, в среднем оно составляло всего 5,0 и 2,8 мм рт. ст. для ЛС короткого и длительного действия, соответственно [44].

Заключение

Результаты EMPA-REG OUTCOME оказались неожиданными для медицинского сообщества, поэтому в настоящее время невозможно судить о том, является ли выявленный в данном исследовании кардиопротективный эффект эмпаглифлозина характерным для всего класса ингибиторов SGLT2. При мета-анализе 70 рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучались ингибиторы SGLT2, не выявлено статистически значимого снижения смертности по сравнению с плацебо при применении дапаглифлозина, канаглифлозина или эмпаглифлозина (без учета EMPA-REG OUTCOME) [45]. После включения EMPA-REG OUTCOME в мета-анализ (79% всех случаев смерти, включенных в анализ), снижение общей смертности достигло статистической значимоси и составило 33% (p<0,001) [45]. При мета-анализе подгрупп (с учетом EMPA-REG OUTCOME) статистически значимое снижение общей смертности было отмечено у пациентов с концентрацией HbA_{1c} >10% (на 32%, p<0,001), индексом массы тела более 45 кг/м^2 (на 32%, p<0,001) и моложе 80 лет (на 33%, p<0,001). У пациентов с концентрацией HbA_{1c} <10%, индексом массы тела менее 45 кг/м^2, а также у пациентов старше 80 лет общая смертность не снизилась [45]. Требуется дополнительное изучение потенциального кардиопротективного эффекта у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском [46]. Для всего класса ингибиторов SGLT2 также было показано снижение сердечно-сосудистой смертности на 57% (p<0,001) и частоты развития ИМ на 23 % (p=0,01) при отсутствии различий частоты ОНМК (p=0,50) [45], однако размер эффекта в EMPA-REG OUTCOME значительно превышал таковой в других исследованиях. Ожидаемые в 2017 году результаты CANVAS (канаглифлозин/плацебо) и в 2019 году результаты DECLARE TIMI (дапаглифлозин/плацебо), CREDENCE (канаглифлозин/плацебо) и NCT01986881 (эртуглифлозин/плацебо) позволят лучше понять эффект эмпаглифлозина.

Результаты LEADER и SUSTAIN-6, напротив, были достаточно ожидаемы в связи с хорошим пониманием физиологических механизмов влияния ГПП-1 на сердечно-сосудистую систему. В 2018 году ожидаются результаты REWIND (дулаглутид/плацебо), однако в целом данный класс ЛС уже к настоящему времени считается как минимум безопасным с точки зрения сердечно-сосудистых исходов [46]. Тем не менее, несмотря на значимый кардиопротективный эффект лираглутида в исследовании LEADER во всей популяции данного рандомизированного клинического исследования не было выявлено сердечно-сосудистых преимуществ при применении лираглутида у пациентов без нарушения почечной функции и сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе [46].

У агонистов и аналогов ГПП и ингибиторов SGLT2 предполагается несколько общих механизмов, лежащих в основе улучшения сердечно-сосудистых исходов, а именно усиление натрийуреза и осмотического диуреза, незначительное снижение АД, снижение массы тела и положительное влияние на энергетический метаболизм миокарда. Требуются дальнейшие исследования для установления степени вклада выше перечисленных механизмов в кардио- и ренопротективной эффекты.

1. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA 1979;241(19):2035-8.
2. American Diabetes Association. Diabetes Statistics. http://www.diabetes.org/diabetes-basics/statistics/ (дата доступа 08.02.2017).
3. Fonseca VA. Ongoing clinical trials evaluating the cardiovascular safety and efficacy of therapeutic approaches to diabetes mellitus. Am J Cardiol 2011;108(3 Suppl):52B-8B.
4. Rotz ME, Ganetsky VS, Sen S, et al. Implications of incretin-based therapy on cardiovascular disease. Int J Clin Pract 2015;69(5):531-49.
5. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2015;373(23):2247-57.
6. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375(4):311-22.
7. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375(19):1834-44.
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes,

and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117–28.
9. Brannath W, Bauer P, Maurer W, et al. Sequential tests for noninferiority and superiority. Biometrics 2003;59(1):106-14.
10. US Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry: Non-Inferiority Clinical Trials. FDA, Silver Spring, MD, 2010.
11. Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, et al. SGLT2 Inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? Diabetologia 2016;59(7):1333-9.
12. Basile JN. The potential of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors to reduce cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes (T2DM). J Diabet Complications 2013;27:280–6.
13. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. Diabetes Care 2016;39(7):1108-14.
14. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. JAMA 2015;313:603–15.
15. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. JAMA 2003;289:2534–44.
16. Olde Engberink RH, Frenkel WJ, van den Bogaard B, et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. Hypertension 2015;65:1033–40.
17. Komoroski B, Vachharajani N, Feng Y, et al. Dapagliflozin, a novel, selective SGLT2 inhibitor, improved glycemic control over 2 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. Clin Pharmacol Ther 2009;85:513-9.
18. McMurray J. EMPA-REG - the "diuretic hypothesis". J Diabetes Complications 2016;30:3–4.
19. DeFronzo RA. The EMPA-REG study: what has it told us? A diabetologist's perspective. J Diabetes Complications 2016;30:1–2.
20. Cherney DZI., Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. Circulation 2014;129:587–97.
21. Washburn WN, Poucher SM. Differentiating sodiumglucose co-transporter-2 inhibitors in development for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Expert Opin Investig Drugs 2013;22:463–86.
22. Ferrannini E, Santoro D, Bonadonna R, et al. Metabolic and hemodynamic effects of insulin on human hearts. Am J Physiol 1993;264:E308–15.
23. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to fatty substrates utilization in response to sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in nondiabetic subjects and type 2 diabetic patients. Diabetes 2016;65(5):1190-5.
24. Camici P, Ferrannini E, Opie LH. Myocardial metabolism in ischemic heart disease: basic principles and application to imaging by positron emission tomography. Prog Cardiovasc Dis 1989;32:217–38.
25. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CDL, et al. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. Physiol Rev 2010;90:207–58.
26. Neubauer S. The failing heartdan engine out of fuel. N Engl J Med 2007;356:1140–51.
27. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RC, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na+ through inhibition of the cardiac Na+/H+ exchanger in rats and rabbits. Diabetologia 2017;60(3):568-73.
28. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. Diab Vasc Dis Res 2015;12:90–100.
29. Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. Metabolic mechanisms in heart failure. Circulation 2007;116:434–48.
30. Tamargo J, López-Sendón J. Novel therapeutic targets for the treatment of heart failure. Nat Rev Drug Discov 2011;10(7):536-55.
31. Gejl M, Søndergaard HM, Stecher C, et al. Exenatide alters myocardial glucose transport and uptake depending on insulin resistance and increases myocardial blood flow in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(7):E1165-9.
32. Gros R, You X, Baggio LL, et al. Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor. Endocrinology 2003;144:2242-52.
33. Sonne DP, Engstrom T, Treinman M. Protective effects of GLP-1 analogs exendin-4 and GLP-1 (9-36) amide against ischemia-reperfusion injury in rat heart. Regul Pept 2008;146:243-9.
34. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. Diabetes 2009;58:975-83.
35. Lønborg J, Vejlstrup N, Kelbæk H, et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Eur Heart J 2012;33(12):1491-9.
36. Nyström T, Gutniak MK, Zhang Q, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. Am J Physiol Endocrinol Metab 2004;287:E1209-15.
37. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefer J, et al. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. Circulation 2008;117 (18):2340-50.
38. Sivertsen J, Rosenmeier J, Holst JJ, et al. The effect of glucagonlike peptide 1 on cardiovascular risk. Nat Rev Cardiol 2012;9:209-22.
39. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. Circulation 2004;109(8):962–5.
40. Thrainsdottir I, Malmberg K, Olsson A, et al. Initial experience with GLP-1 treatment on metabolic control and myocardial function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure. Diab Vasc Dis Res 2004;1(1):40–3.
41. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, et al. Glucagon-like peptide–1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. J Card Fail 2006;12:694–99.
42. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3055-61.
43. Tate M, Chong A, Robinson E, et al. Selective targeting of glucagon-like peptide-1 signalling as a novel therapeutic approach for cardiovascular disease in diabetes. Br J Pharmacol 2015;172(3):721–36.
44. Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, et al. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. Diabetes Obes Metab 2017;19(2):216-27.
45. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Diabetol 2017;54(1):19-36.
46. Singh AK, Singh R. SAVOR-TIMI to SUSTAIN-6: A critical comparison of cardiovascular outcome trials of anti-diabetic drugs. Expert Rev Clin Pharmacol 2017 [Epub ahead of print].

Analysis of EMPA-REG OUTCOME, LEADER and SUSTAIN-6 trials: probable cardiovascular risk reduction mechanisms of novel antihyperglycemic drugs

A. Mosikian, W. Zhao, T. Galankin, A. Kolbin

Cardiovascular safety of a novel antihyperglycemic drug as compared to placebo is one of the key criteria required for its approval. Empagliflozin, an inhibitor of the sodium glucose co-transporter-2 (SGLT-2), is the first but not the only antihyperglycemic drug that was superior to placebo in terms of cardiovascular safety (EMPA-REG OUTCOME trial). To date, cardioprotective effect of empagliflozin is supposed to be due both to its diuretic and antihypertensive action and beneficial impact on left ventricular function and myocardial energy metabolism. Liraglutide (LEADER trial) and semaglutide (SUSTAIN-6 trial), glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, have also shown superiority to placebo in terms of cardiovascular safety. Their cardioprotective effect is supposed to be specific to all GLP-1 agonists and is explained mostly by weight loss, a reduction of reperfusion injury in acute coronary syndrome, a slight decrease of blood pressure and increase of natriuresis, and endothelial function improvement. Overall, the probable mechanisms of cardiovascular risk reduction by SGLT-2 inhibitors and GLP-1 agonists are similar, despite the difference in pharmacodynamics.

Key words. *Empagliflozin, liraglutide, semglutide, cardiovascular risk.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (2), 77-82.

Дерматомиозит взрослых: новые критерии диагностики и перспективы терапии

А.С. Зыкова[1], П.И. Новиков[2], С.В. Моисеев[1,2]

[1] Факультет фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова,
[2] Клиника нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева УКБ№3 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

Дерматомиозит – это редкое заболевание, которое относится к группе воспалительных миопатий и характеризуется поражением мышц и кожи, а также других органов и тканей, прежде всего сердца, легких и верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Примерно в трети случаев причиной развития дерматомиозита являются злокачественные опухоли. Дерматомиозит представляет собой сложную проблему для врача не только в связи с трудностями дифференциальной диагностики, но и отсутствием общепринятых критериев оценки активности и возможностью рецидивирующего течения. В настоящее время у пациентов с воспалительными миопатиями описаны различные типы аутоантител, определение которых используется в диагностике этих заболеваний и для прогнозирования ответа на лечение. Основой лечения дерматомиозита остаются глюкокортикостероиды в высокой дозе, которые обычно применяют в сочетании с иммуносупрессивными препаратами, оказывающими стероидосберегающее действие. При неэффективности стандартной терапии могут быть использованы внутривенный иммуноглобулин или ритуксимаб. Ингибиторы фактора некроза опухоли-α могут вызвать ухудшение миопатии, поэтому применять их для лечения дерматомиозита не следует. Опыт применения других генно-инженерных препаратов при воспалительных миопатиях ограничивается отдельными наблюдениями, однако в настоящее время проводится ряд клинических исследований, в которых изучаются эффективность и безопасность белимумаба, тоцилизумаба, абатацепта и других препаратов.

Ключевые слова. *Воспалительные миопатии, дерматомиозит, диагностика, лечение.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (2), 83-92.

Воспалительные миопатии представляют собой неоднородную группу заболеваний, встречающихся у детей и взрослых. На основании клинических и гистологических данных их можно разделить на четыре группы: дерматомиозит, полимиозит, некротизирующий аутоиммунный миозит и миозит с включениями. Общими клиническими признаками воспалительных миопатий являются слабость проксимальных групп мышц и наличие системных проявлений, таких как лихорадка, артралгии, синдром Рейно и поражение внутренних органов, в частности сердца и легких. В отличие от других воспалительных миопатий для дерматомиозита характерно поражение кожи [1-3].

Дерматомиозит был описан в 1883 году немецким врачом E. Wagner, а в отечественной литературе – в 1900 году В.К. Высоковичем и Ф.Г. Яновским. В 1965 году в монографии Е.М. Тареева были обобщены 30 пациентов с дерматомиозитом [4], а в 1968 году А.П. Соловьева суммировала 40 собственных наблюдений этого заболевания.

Согласно современным данным распространенность дерматомиозита в общей популяции составляет 9,63 на 1 000 000 населения [5]. Заболевание чаще развивается в возрасте от 5 до 15 лет и от 45 до 65 лет, поэтому выделяют ювенильную форму и дерматомиозит взрослых [6,7]. Этиология первичного дерматомиозита неизвестна. Полагают, что в основе развития заболевания лежит патологическая активация системы комплемента под действием антигенов (например, инфекционных агентов или некоторых лекарственных препаратов) и последующее высвобождение провоспалительных цитокинов, увеличивающих синтез молекул адгезии на эндотелиальных клетках и индуцирующих миграцию активированных лимфоцитов (В-клеток, $CD4^+$-Т-лимфоцитов, плазмоцитов) в перимизий и эндомизий (рис. 1) [8].

Обращает на себя внимание связь дерматомиозита со злокачественными опухолями. Так, в 1975 году А.П. Соловьевой было описано 30 случаев паранеопластического дерматомиозита. По данным современных исследований, у каждого третьего больного дерматомиозит ассоциируется со злокачественными опухолями, поэтому всем больным следует проводить тщательный онкопоиск [3,9]. Наиболее частыми причинами паранеопластического дерматомиозита являются опухоли молочной железы, легких, поджелудочной железы и толстой кишки [10].

Патогенетическая терапия, прежде всего глюкокортикостериодами в высоких дозах, привела к существенному улучшению прогноза пациентов [11], однако дерматомиозит остается сложной проблемой как с

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

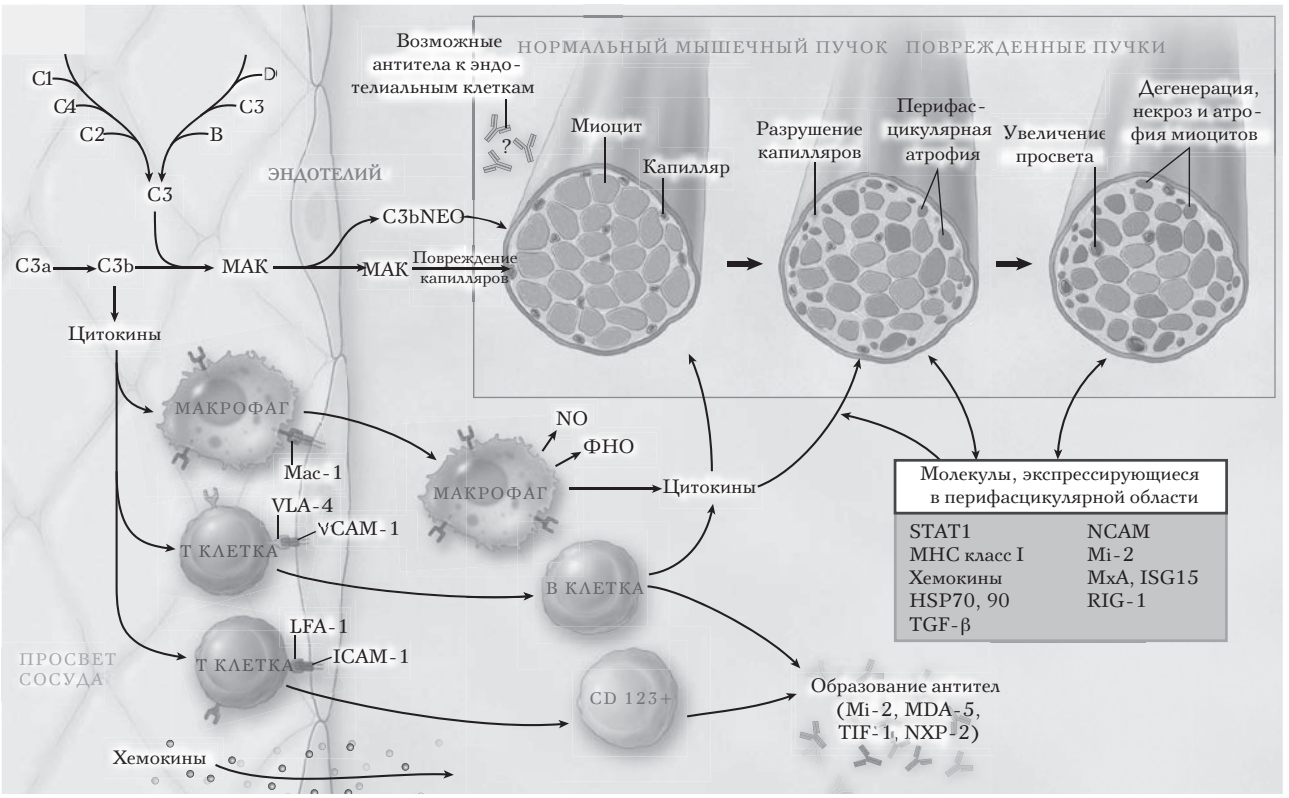


Рис. 1. Схематическое изображение возможного патогенеза дерматомиозита [15]. Активация C3-компонента комплемента, возможно, под действием антител к эндотелиальным клеткам, вызывает образование C3b, C3bNEO и мембраноатакующего комплекса, которые откладываются в стенках эндомизиальных капилляров, что приводит к их деструкции, ишемии и микроинфарктам, а также перифасцикулярной атрофии. Выделяющиеся цитокины активируют CD4+ Т-лимфоциты, макрофаги, В-клетки и CD123+ дендритные клетки, усиливают экспрессию молекул адгезии (VCAM и ICAM) на эндотелиальных клетках и миграцию лимфоидных клеток в эндомизий под действием интегринов, VLA-4 и LFA-1, которые связываются с VCAM-1 и ICAM-1.

точки зрения диагностики, так и выбора тактики лечения.

Клиническая картина

Дерматомиозит характеризуется кожным синдромом и слабостью поперечнополосатых мышц, а также поражением внутренних органов, в том числе желудочно-кишечного тракта, сердца и легких [5].

Поражение кожи и поперечнополосатой мускулатуры. Для дерматомиозита, как и других воспалительных миопатий, характерна слабость проксимальных групп мышц, которая обычно постепенно нарастает. Пациентам становится трудно расчесывать волосы, бриться, вставать со стула, подниматься по лестнице. В то же время они могут застегивать пуговицы на одежде или держать в руке ручку, так как эти функции опосредуются дистальными группами мышц. Прогрессирующая слабость в мышцах может привести к полной иммобилизации, что отмечалось еще в самых ранних работах [12,13]. В 25% случаев мышечная слабость сочетается с миалгиями [14]. При дерматомиозите, особенно ювенильном, возможно образование подкожных кальцинатов, которые могут осложниться изъязвлением и инфекциями. Лабораторным признаком повреждения мышечной ткани является повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), а также аспартатаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы и альдолазы, хотя уровень КФК повышен не всегда.

При дерматомиозите отмечаются различные изменения кожи, в том числе папулы Готтрона на кистях, “рука механика”, периорбитальный отек, эритема кожи лица, зоны декольте, шеи и плеч (табл. 1). Поражение кожи обычно предшествует появлению мышечной слабости или развивается одновременно с ней. Кожная сыпь может усилиться под действием ультрафиолетового излучения.

Выделяют атипичные варианты дерматомиозита, когда отсутствуют признаки воспаления мышечной ткани (амиопатический дерматомиозит) или имеются лабораторные маркеры повреждения мышечной ткани, но без мышечной слабости (гипомиопатический вариант). Описаны также случаи “дерматомиозита без дерматита”, когда кожный синдром отмечается только в начале заболевания или отсутствует [15].

Поражение внутренних органов. Типичные симптомы дерматомиозита – дисфагия и дисфония, которые свя-

ТАБЛИЦА 1. Варианты поражения кожи при дерматомиозите

Варианты поражения кожи	Описание
Периорбитальный отек (гелиотропная сыпь)	Фиолетовая или темно-синяя сыпь, локализующая периорбитально
Эритематозная фотосенситивная сыпь	Эритема лица в области коленей, на локтевых сгибах, шее и в области декольте
Папулы Готтрона	Плотные эритематозные высыпания, часто локализующиеся над пястно-фаланговыми и проксимальными межфаланговыми суставами, над сгибательными поверхностями локтевых и коленных суставов
“Рука механика”	Шелушение, болезненные трещины на коже кистей
Капилляриты ногтевого ложа	Расширенные и извитые капилляры ногтевого ложа
Пойкилодермия	Гиперпигментация и атрофия с наличием телеангиоэктазий, шелушений, что обусловливает пестрый характер пораженного участка кожи

заны с поражением поперечно-полосатых мышц глотки и верхней части пищевода. Нарушение глотания может осложниться аспирационной пневмонией [15].

При дерматомиозите может развиться миокардит, проявляющийся изменениями на ЭКГ, сердечной недостаточностью, нарушениями ритма и проводимости. В клинических исследования частота поражения сердца варьировалась в широких пределах (от 9% до 72%) [16], что отражало выбор методов диагностики и критериев их оценки. Необходимо учитывать, что симптомы поражения сердца могут быть связаны с применением глюкокортикостероидов в высоких дозах (стероидная миокардиодистрофия) или коронарным атеросклерозом. Воспалительные миопатии, как и другие хронические воспалительные заболевания, способствуют развитию атеросклероза [17]. Тяжелое поражения сердца при дерматомиозите встречается не так часто, но является одной из возможных причин смерти. Перспективным методом ранней диагностики миокардита при воспалительных миопатиях считают магнитно-резонансную томографию с контрастированием гадолинием [18].

Частота интерстициальной болезни легких при дерматомиозите достигает 65%, при этом клинические проявления варьируются от бессимптомного течения до острого респираторного дистресс-синдрома [5]. По данным мета-анализа, факторами риска развития поражения легких при дерматомиозите были старший возраст на момент установления диагноза, артрит/артралгии, лихорадка, наличие анти-Jo-1 и анти-MDA-5 антител, повышение СОЭ и С-реактивного белка, в то время как у пациентов с паранеопластическим дерматомиозитом вероятность развития поражения легких оказалась, наоборот, ниже [19]. Сочетание воспалительной миопатии с интерстициальной болезнью легких, артритом, синдромом Рейно, поражением кожи рук (“рука механика”) и анти-Jo-1 антителами называют антисинтетазным синдромом.

Ассоциация с опухолями. По данным различных исследований, в том числе популяционных, при дерматомиозите часто встречаются злокачественные опухоли, которые нередко оказываются причиной смерти больных [20,21]. В одном из самых крупных исследований злокачественные опухоли были выявлены у 198 (32%) из 618 больных дерматомиозитом, причем у 115 из них рак развился после установления диагноза воспалительной миопатии [9]. Нельзя исключить, что последний факт отражал позднюю диагностику злокачественных опухолей. Дерматомиозит ассоциировался с раком яичника, легких, поджелудочной железы, желудка, толстой и прямой кишки и нехождкинской лимфомой. В британском популяционном исследовании у 286 пациентов с дерматомиозитом была отмечена высокая частота рака легких, шейки матки и яичников [22]. Чаще всего злокачественные опухоли выявляли вскоре после установления диагноза дерматомиозита, однако вероятность диагностики опухоли оставалась повышенной в течение по крайней мере 2 лет. О.А. Антелава с соавт. диагностировали злокачественные новообразования у 32 из 320 больных с воспалительными миопатиями (26 из них страдали дерматомиозитом) [23]. Факторами риска выявления злокачественной опухоли у пациентов с дерматомиозитом и другими воспалительными миопатиями являются старший возраст, мужской пол, дисфагия, формирование язв на коже, артриты, интерстициальное поражение легких [24]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что онкопоиск у пациентов с дерматомизитом следует проводить не только на этапе постановки диагноза воспалительной миопатии, но и в последующем. В первую очередь паранеопластический генез дерматомиозита следует подозревать при недостаточной эффективности патогенетической терапии.

Иммунологические маркеры

У пациентов с воспалительными миопатиями определяются различные антитела, которые имеют диагностическое, дифференциально-диагностическое и прогностическое значение (табл. 2) [15,25]. Например, анти-Mi2 антитела (к ядерной ДНК геликазе) наблюдаются у 10-20% пациентов с дерматомиозитом и ассоциируются с благоприятным течением заболевания [26], а наличие анти-TIFγ и анти-NXP-2 антител указывает на повышенную вероятность паранеопластического дерматомиозита [27]. Кроме того, анти-NXP2 антитела позволяют предсказать образование кальцинатов, особенно при ювенильном дерматомиозите [28]. Как указано выше, у подавляющего большинства пациентов с анти-Jo-1 антителами (к гистидил-тРНК-синтетазе) развивается интерстициальное поражение легких, которое ассоциируется также с анти-MDA-5 антителами. Анти-cN1A антитела характерны для миозита с включениями, анти-HMGCR и анти-SRP антитела – для некротизирующего аутоиммунного миозита [15].

ТАБЛИЦА 2. Аутоантитела, которые могут определяться у пациентов с воспалительными миопатиями

Антитела	Название	Клиническое значение
Анти-cN1или анти-NT5C1A	Антитела к цитозольной 5'-нуклеотидазе 1A	Антитела к ядерному белку cN1A, участвующему в процессинге РНК; ассоциируются с миозитом с включениями
Анти-Jo-1	Антитела к гистидил-тРНК-синтетазе	Ассоциируются с антисинтетазным синдромом (миопатия, лихорадка, интерстициальное поражение легких, синдром Рейно, артрит и "рука механика")
Анти-PL-7, анти-PL-12, анти-EJ, анти-OJ, анти-KS, анти-Zo, анти-YRS	Другие типы антисинтетазных аутоантител	Ассоциируются с антисинтетазным синдромом (некоторые в большей степени связаны с интерстициальным поражением легких, другие - с миозитом)
Анти-HMGCR	Антитела к 3-гидрокси-3-метилглютарил-коэнзим А редуктазе	Антитела к ферменту, на который действуют статины. Характерны для некротизирующего аутоиммунного миозита
Анти-MDA-5	Антитела к белку-5, ассоциирующемуся с дифференцировкой меланомы	Антитела к РНК-специфической геликазе. Ассоциируются с амиопатическим дерматомиозитом или быстро прогрессирующим интерстициальным поражением легких
Анти-Mi-2	Антитела к ядерной ДНК-геликазе	Антитела к ядерной ДНК-геликазе, участвующей в активации транскрипции. Ассоциируются с типичным поражением кожи при дерматомиозите
Анти-SRP	Антитела к сигнал-узнающей частице	Антитела к полипептидному комплексу, обеспечивающему транспорт белков в эндоплазматический ретикулум. Характерны для некротизирующего аутоиммунного миозита.
Анти-TIF-1γ	Антитела к промежуточному фактору транскрипции 1γ	Аутоантитела участвующие в росте и дифференцировке клеток. Ассоциируются с паранеопластическим дерматомиозитом
Анти-NXP-2	Антитела к ядерному матриксному белку	Ассоциируются с паранеопластическим дерматомиозитом
Анти-SAE	Антитела к ферментам, активирующим малый убиквитин-подобный белок-модификатор	SAE – фермент, вызывающий сумоилирование (модификация белков, похожая на убиквитинирование) и образование стабильных конъюгатов белков, включая факторы транскрипции. Антитела к SAE характерны для дерматомиозита

Изучение типов аутоантител у пациентов с дерматомиозитом и другими воспалительными миопатиями создает условия для их классификации в зависимости от иммунологического профиля [29].

Критерии диагноза

Отличия между воспалительными миопатиями приведены в табл. 3 [15]. Диагноз дерматомиозита установить несложно при наличии нарастающей симметричной слабости в проксимальных мышцах конечностей в сочетании с повышением КФК, типичным поражением кожи и системными проявлениями (лихорадкой, артритом/артралгиями, повышением СОЭ и С-реактивного белка). Поражение кожи имеет ключевое значение для дифференциальной диагностики дерматомиозита с другими воспалительными миопатиями. При гистологическом исследовании биоптата мышцы у пациентов с дерматомиозитом выявляют периваскулярное воспаление, которое наиболее выражено в области межфасциальных септ, некроз мышечных волокон и перифасцикулярную атрофию [15]. Для подтверждения диагноза миопатии проводят электромиографию (короткие, низкоамплитудные, полифазные потенциалы двигательных единиц; потенциалы фибрилляции в состоянии мышечного расслабления и высокочастотные повторяющиеся разряды) [30], хотя она не позволяет дифференцировать их типы. Для визуализации воспаления мышечной ткани может быть использована МРТ в Т2-взвешенном режиме [31].

Одни из первых критериев диагностики дерматомиозита, которые сохраняют значение и сегодня, были разработаны A. Bohan и J. Peter в 1975 году (табл. 4) [1]. Диагноз дерматомиозита можно считать достоверным при наличии поражения кожи и по крайней мере трех из четырех оставшихся критериев (симметричная мышечная слабость, гистологические признаки миозита, повышение активности мышечных ферментов или ЭМГ-признаки миопатии).

Недавно рабочей группой International Myositis Classification Criteria Project под эгидой Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR) разработаны новые классификационные критерии дерматомиозита и других воспалительных миопатий на основании обследовании 976 пациентов и 624 пациентов, составших контрольную группу [32]. В работе над критериями принимали участие эксперты из 47 центров в различных странах Европы, Северной и Южной Америки и Азии. Эти критерии предполагают балльную оценку различных симптомов миопатий и позволяют рассчитать вероятность диагноза той или иной миопатии (табл. 5, рис. 2). Для рассчета следует использовать калькулятор, который находится на сайте www.imm.ki.se/biostatistics/calcula-

ТАБЛИЦА 3. Воспалительные миопатии [15]

Показатели	Дерматомиозит	Полимиозит	Некротизирующий аутоиммунный миозит	Миозит с включениями
Характер мышечной слабости	Подострое развитие симметричной слабости проксимальных групп мышц в любом возрасте в сочетании с характерным поражением кожи	Подострое развитие симметричной слабости проксимальных групп мышц у взрослых (необходимо исключить другие причины поражения мышц*)	Острое или подострое развитие слабости проксимальных групп мышц (часто тяжелой) у взрослых	Медленное развитие слабости проксимальных и дистальных групп мышц; атрофия четырехглавых мышц и мышц предплечий; частые падения; легкая слабость в мышцах лица у людей старше 50 лет
Активность КФК	Высокая (до 50 раз по сравнению с верхней границей нормы), однако иногда нормальная	Высокая (до 50 раз по сравнению с верхней границей нормы)	Очень высокая (более чем в 50 раз по сравнению с верхней границей нормы)	До 10 раз по сравнению с верхней границей нормы; может быть нормальной или повышена незначительно
Биопсия мышц	Перифасцикулярная атрофия мышечного волокна; некроз мышечных волокон; периваскулярная, перимизиальная и перифасцикулярная инфильтрация CD4+клетками и дендритными клетками; уменьшение числа капилляров	Инфильтрация CD8+ клетками перимизия и эндомизия мышечного волокна с инвазией в ненекротизированное мышечное волокно; повышенная экспрессия MHC I класса на поверхности мышечного волокна; отсутствие вакуолей	Выраженный некроз и разрывы мышечных волокон с инфильтрацией макрофагами; отсутствие CD8+ клеток и вакуолей; депозиты комплемента в капиллярах	Инфильтрация CD8+ клетками неизмененных мышечных волокон; повышенная экспрессия антигена MHC I класса; окаймленные вакуоли; отложения амилоида
Аутоантитела	Анти-MDA-5, анти-Mi-2; анти-TIF-1 и анти-NXP-2 (ассоциируются с паранеопластическим дерматомиозитом)	Антисинтетазные антитела	Анти-SRP и анти-HMGCR	Анти-cN1A

Примечание: *лекарственные миопатии (например, вызванные пеницилламином, статинами или антиретровирусными препаратами), воспалительные дистрофии, миозит с включениями, некротизирующий аутоиммунный миозит, метаболические миопатии, фибромиалгия

tors/iim. Установлены высокая чувствительность (94%) и специфичность (85%) новых критериев, хотя они требуют дополнительной валидации в клинических исследованиях.

Важное значение имеет разработка критериев не только диагностики, но и оценки эффективности лечения в клинических исследованиях и обычной практике. В 2017 году подобные критерии были предложены международной группой экспертов (International Myositis Assessment and Clinical Studies Group и Paediatric Rheumatology International Trials Organisation). Они предполагают оценку активности заболевания врачом и пациентом с помощью визуальной аналоговой шкалы, состояния здоровья (Health Assessment Questionnaire), мышечной силы, системных (внемышечных) проявлений и активности мышечных ферментов. В зависимости от степени улучшения соответствующих показателей каждому критерию присваивают определяется определенное количество баллов, а зачем рассчитывают общий индекс улучшения (Total Improving Score) как сумму 6 индексов (от 0 до 100). Выделяют минимальное (⩾20), умеренное (⩾40) и значительное улучшение (⩾60) течения заболевания в ответ на терапию (табл. 6) [33].

Лечение

Основные цели лечения дерматомиозита включают в себя подавление активности заболевания, восстановле-

ТАБЛИЦА 4. Диагностические критерии воспалительных миопатий, разработанные Bohan и Peter, 1975

Критерии диагностики	Критерии исключения
1. Симметричная мышечная слабость проксимальных групп мышц 2. Повышение концентрации мышечных ферментов (КФК, АЛТ, АСТ, ЛДГ, альдолазы) 3. Изменения на ЭМГ: короткие, низкоамплитудные, полифазные потенциалы двигательных единиц; потенциалы фибрилляции в состоянии мышечного расслабления и высокочастотные повторяющиеся разряды 4. Результаты биопсии скелетной мускулатуры: некроз, инфильтрация фагоцитами 5. Специфические кожные изменения	1. Установленное неврологические заболевание, проявляющееся мышечной слабостью 2. Миастения 3. Мышечные дистрофии 4. Гранулематозный миозит (саркоидоз) 5. Инфекционный миозит 6. Метаболическая миопатия 7. Миопатия, вызванная эндокринным заболеванием

Диагноз дерматомиозита: 4 критерия, включая кожный синдром. Диагноз полимиозита: 4 критерия без кожного синдрома

ТАБЛИЦА 5. Новые классификационные критерии воспалительных миопатий (IMCCP, ACR, EULAR, 2016)

Признак	Баллы
Возраст дебюта заболевания от 18 до <40 лет	1,6
Возраст дебюта заболевания ≥40 лет	2,3
Поражение мышц	
Слабость проксимальных мышц рук	0,7
Слабость проксимальных мышц ног	0,6
Сгибатели шеи слабее разгибателей шеи	1,6
Проксимальные мышцы ног слабее дистальных	1,5
Поражение кожи	
Периорбитальный отек	3,3
Папулы Готтрона	2,3
Симптом Готтрона	3,4
Дисфагия или другие признаки нарушения моторики пищевода	0,7
Лабораторные признаки	
КФК	1,2
Анти-Jo-1	4,2
Сумма баллов*	0,9
Данные биопсии	
Инфильтрация эндомизия мононуклеарами, которые не инфильтрируют мышечное волокно	1,6
Инфильтрация перимизия или периваскулярной области	1,1
Перифасцикулярная атрофия	1,7

Примечание: *Если проведена биопсия, полученную сумму необходимо умножить на 0,9 и сложить с баллами, полученными при описании биопсии. При отсутствии поражения кожи биопсия обязательна. Высокая вероятность воспалительной миопатии, если общий балл составляет >7,5 (>8,7 при отсутствии поражения кожи) Для расчета вероятности воспалительной миопатии используют калькулятор: www.imm.ki.se/biostatistics/calculators/iim

ние мышечной силы и купирование внемышечных проявлений, а также улучшение качества жизни пациентов. Всем больным рекомендуется использование средств для кожи с высоким фактором защиты от ультрафиолетового излучения [5]. В небольших исследованиях физические упражнения и применение креатина улучшали мышечную силу и выносливость [34-36], однако польза аэробных тренировок не была подтверждена в систематизированном обзоре, выполненном экспертами Cochrane Collaboration [37]. Тем не менее, физические упражения не оказывали отрицательного влияния на течение заболевания и могут рассматриваться в качестве дополнения к патогенетической терапии после снижения активности заболевания [38].

Глюкокортикостероиды в высоких дозах (до 1 мг/кг) остаются основой терапии дерматомиозита. При быстром прогрессировании заболевания лечение можно начать с внутривенного введения метилпреднизолона в дозе 1000 мг в сутки в течение 3-5 дней. Монотерапия глюкококортикостероидами, как правило, достаточно эффективна, однако следует учитывать, что препараты этой группы сами по себе могут вызвать миопатию. Глюкокортикостероиды обычно сочетают с иммуносупрессивными препаратами, которые оказывают стероидосберегающее действие. Дополнительным доводом в пользу комбинированной терапии служит наличие тяжелых проявлений заболевания, в том числе выраженной мышечной слабости, поражения мышц глотки и дыхательной мускулатуры, легких, сердца [5]. По данным нескольких небольших исследований различные иммуносупрессивные препараты (азатиоприн, метотрексат, циклоспорин) существенно не отличались друг от друга по эффективности [39]. По мнению некоторых экспертов, метотрексат является одним из наиболее изученных препаратов и по эффективности превосходит азатиоприн, однако его применение ограничено при интерстициальном поражении легких [11].

Рис. 2. Алгоритм дифференциальной диагностики воспалительных миопатий. *наличие в мышечном волокне вакуолей с ободком, характерных для миозита с включениями; **снижение силы сгибателей пальцев кисти и отсутствие ответа на иммуносупрессивную терапию

ТАБЛИЦА 6. Критерии улучшения у пациентов с дерматомиозитом/полимиозитом в клинических исследованиях

Признак	Баллы
Общая оценка активности врачом	
Ухудшение или улучшение менее чем на 5%	0
Улучшение на >5-15%	7,5
Улучшение на >15-25%	15,0
Улучшение на >25-40%	17,5
Улучшение на >40%	20,0
Общая оценка активности пациентом	
Ухудшение или улучшение менее чем на 5%	0
Улучшение на >5-15%	2,5
Улучшение на >15-25%	5,0
Улучшение на >25-40%	7,5
Улучшение на >40%	10,0
Определение силы мышц	
Ухудшение или улучшение менее чем на 2%	0
Улучшение на >2-10%	10,0
Улучшение на >10-20%	20,0
Улучшение на >20-30%	27,5
Улучшение на >30%	32,5
Вопросник HAQ	
Ухудшение или улучшение менее чем на 5%	0
Улучшение на >5-15%	5,0
Улучшение на >15-25%	7,5
Улучшение на >25-40%	7,5
Улучшение на >40%	10,0
Фермент (измененный в наибольшей степени)	
Ухудшение или улучшение менее чем на 5%	0
Улучшение на >5-15%	2,5
Улучшение на >15-25%	5,0
Улучшение на >25-40%	7,5
Улучшение на >40%	7,5
“Внемышечные” признаки активности	
Ухудшение или улучшение менее чем на 5%	0
Улучшение на >5-15%	7,5
Улучшение на >15-25%	12,5
Улучшение на >25-40%	15,0
Улучшение на >40%	20,0

Примечание: общий индекс улучшения представляет сумму 6 индексов. Индекс ⩾20 соответствует минимальному улучшению, ⩾40 - умеренному улучшению и ⩾60 - значительному улучшению

Циклофосфамид назначают при неэффективности других иммуносупрессивных препаратов или при тяжелом течении дерматомиозита, в частности поражении легких [40,41]. В сериях наблюдений микофенолат мофетил вызывал повышение мышечной силы и снижение лабораторной активности дерматомиозита [42,43].

У больных дерматомиозитом, рефрактерным к глюкокортикостероидам и/или иммуносупрессивным препаратам, может быть использован внутривенный иммуноглобулин в высокой дозе (2 г/кг за 2-5 дней), эффективность которого установлена в рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях [44]. В первом из них внутривенное введение иммуноглобулина привело к значительному увеличению мышечной силы у 63% больных рефрактерным дерматомиозитом, в то время как введение плацебо во всех случаях оказалось неэффективным [45]. Во второе плацебо-контролируемое исследование включали пациентов со стероидозависимым дерматомиозитом/ полимиозитом [46]. Хотя среднее увеличение индекса мышечной силы было сопоставимым в группах сравнения, тем не менее, внутривенное введение иммуноглобулина по сравнению с плацебо привело к более быстрому увеличению этого индекса и нормализации КФК. Доля пациентов, у которых индекс мышечной силы значительно увеличился, составила 91,7% в основной группе и 57,1% в группе плацебо (p=0,0809). В нескольких открытых исследованиях эффективность внутривенного иммуноглобулина у больных дерматомиозитом/полимиозитом достигала 71-100% [44]. В одном рандомизированном исследовании у пожилых больных дерматомиозитом была показана возможность применения внутривенного иммуноглобулина в качестве препарата первой линии в комбинации с пероральными глюкокортикостероидами [47]. Недавно были опубликованы результаты длительного наблюдения больных дерматомиозитом/полимиозитом, у которых внутривенное или подкожное введение иммуноглобулина привело к недостоверному увеличению выживаемости в отдаленном периоде по сравнению с таковой у пациентов, получавших только глюкокортикостероиды или глюкокортикостероиды в сочетании с иммуносупрессивными препаратами [48]. Несмотря на обнадеживающие результаты указанных выше исследований, многие аспекты применения иммуноглобулина остаются спорными, например, оптимальная длительность терапии, в каких случаях можно ожидать ответа на лечение и т.д. В настоящее время проводится многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование III фазы (ProDERM; NCT02728752), в котором планируется изучить эффективность длительной терапии внутривенным иммуноглобулином в дозе 2 г/кг каждые 4 недели у больных дерматомиозитом.

Эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов у больных дерматомиозитом не установлены, поэтому их применение оправдано только при тяжелом течении заболевании и неэффективности стандартных препаратов. В рандомизированном исследовании у 200 больных рефрактерным дерматомиозитом/полимиозитом сравнивали результаты раннего и позднего назначения ритуксимаба. Через 8 недель ритуксимаб по эффективности не имел преимуществ перед плацебо, однако через 44 недели, когда все пациенты получали ГИБП, улучшение, предусмотренное протоколом, было достигнуто в 83% случаев [49]. Предикторами ответа на лечение ритуксимабом были наличие анти-Jo-1 и анти-Mi2 антител, развитие заболевания в детском или подростковом возрасте и меньшая выраженность необратимых изменений [50]. Возможная эффективность ритуксимаба в лечении дерматомиозита подтверждается также результатами неконтролируемых исследований и серий случаев. S. Fasano и соавт. обобщили опыт применения ритуксимаба у 458 пациентов с воспалительными миопатиями. В целом частота ответа на лечение этим препаратом составила 78,3% [51]. Недавно были опубликованы результаты контролируемого исследования у 120 больных дерматомиозитом взрослых или ювенильным дерматомиозитом, у которых присоединение ритуксимаба к стандартной терапии привело к значительному умень-

ТАБЛИЦА 7. Схема лечения дерматомиозита

Сценарий	Препараты
Активный дерматомиозит	Преднизолон в высокой дозе (1 мг/кг; до 100 мг/сут) в течение 4-6 недель, затем постепенное снижение дозы; в тяжелых случаях - внутривенное введение глюкокортикостероидов (1000 мг/сут) в течение 3-5 дней
Стероидосберегающие препараты	Азатиоприн в дозе до 2-3 мг/кг, метотрексат в дозе до 20 мг/нед, микофенолат мофетил в дозе 2000-3000 мг/сут, циклоспорин в дозе до 300 мг/сут. Все эти препараты не изучались в адекватных контролируемых исследованиях.
Интерстициальное поражение легких	Циклофосфамид внутривенно в дозе до 0,8-1 г/м^2
Неполный ответ на лечение глюкокортикостероидами	Внутривенный иммуноглобулин в дозе 2 мг/кг (в течение 2-5 дней). Оптимальная длительность терапии не установлена
Недостаточная эффективность глюкокортикостероидов и внутривенного иммуноглобулина	Пересмотреть диагноз. Если он не вызывает сомнения, возможно лечение ритуксимабом. Опубликованы сообщения об эффективности экулизумаба, алемтузумаба, тоцилизумаба, однако их эффективность не доказана. Ингибиторы ФНО применять не рекомендуется, учитывая возможность ухудшения течения заболевания

шению кожных изменений [52].

Результаты применения ингибиторов фактора некроза опухоли-α у больных дерматомиозитом оказались противоречивыми. В небольшом рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании применение этанерцепта в течение 52 недель у 16 больных дерматомиозитом привело к увеличению медианы длительности ремиссии и оказывало стероидосберегающее действие [53]. В то же время в серии случаев лечение этанерцептом, наоборот, вызывало нарастание мышечной слабости и повышение активности мышечных ферментов [54]. Открытое исследование инфликсимаба у больных дерматомиозитом/полимиозитом было прекращено досрочно, в том числе из-за высокой частоты прогрессирования болезни и инфузионных реакций [55]. Более того, при применении ингибиторов ФНО-α описаны случаи развития аутоиммунных заболеваний, включая воспалительные миопатии [56]. Приведенные данные указывают на нецелесообразность применения ингибиторов ФНО-α у больных дерматомиозитом.

Опыт применения других ГИБП (алемтузумаба, экулизумаба, тоцилизумаба) у больных дерматомиозитом ограничивается отдельными наблюдениями, которые не позволяют судить об их эффективности и безопасности. В настоящее время проводится ряд клинических исследований II/III фазы различных ГИБП у пациентов с воспалительными миопатиями. В частности, изучаются белимумаб, ингибирующий фактор активации В-клеток – BAFF (NCT02347891), тоцилизумаб – антагонист рецепторов интерлейкина-6 (NCT02043548), абатацепт – блокатор ко-стимуляции Т-клеток (ARTEMIS; NCT01315938), BAF312 – модулятор рецепторов сфингозин 1-фосфата (NCT01801917), IMO-8400 – антагонист Toll-подобных рецепторов (NCT02612857), гевокизумаб – антагонист интерлейкина-1b (EudraCT 2012-005772-34).

Поражение кожи при дерматомиозите часто оказывается резистентным к проводимой терапии. Описана серия наблюдений успешного применению гидроксихлорохина. Могут быть использованы наружные глюкокортикостероиды, а также ингибиторы кальциневрина (такролимус 0,1%) [57].

В целом современная патогенетическая терапия привела к значительному увеличению выживаемости больных дерматомиозитом и другими воспалительными миопатиями. По данным длительного наблюдения 162 больных воспалительными миопатиями, опубликованным в 2004 году, выживаемость в течение 1, 5 и 10 лет составила 95%, 92% и 89%, соответственно, и существенно не отличалась у больных дерматомиозитом и полимиозитом [58]. Прогноз был самым неблагоприятным у пациентов с паранеопластическим дерматомиозитом, а основными причинами смерти – респираторные и сердечно-сосудистые осложнения. В другом исследовании, проводившемся в одном центре, изучали выживаемость у 97 больных дерматомиозитом/полимиозитом [59]. Медиана длительности наблюдения составила 9 лет, а выживаемость через 5, 10, 15 и 20 лет – 94,6%, 82,2%, 72,1% и 66,1%, соответственно. Около трети умерших пациентов погибли от инфекций. S. Murray и соавт. проанализировали более 15000 случаев госпитализации пациентов с дерматомиозитом/полимиозитом [60]. Госпитальная смертность составила 4,5% (700 случаев). По данным логистического регрессионного анализа самым сильным предиктором смертности во время госпитализации были инфекции (отношение шансов 3,4), в том числе бактериальные (отношение шансов 3,5) и оппортунистические грибковые инфекции (отношение шансов 2,5). Высокая доля инфекций в структуре смертности больных дерматомиозитом может отражать увеличение их риска на фоне длительной иммуносупрессивной терапии.

Заключение

Дерматомиозит – это редкое заболевание, которое относится к группе воспалительных миопатий. Примерно у трети пациентов причиной развития дерматомиозита являются злокачественные опухоли. Иногда их обнаруживают спустя несколько лет после установления диагноза, что, вероятно, отражает трудности своевременной диагностики небольших опухолей некоторых локализаций. Диагноз дерматомиозита несложен при наличии типичного поражения кожи и признаков миозита (прогрессирующая симметричная слабость в проксимальных группах мышц в сочетании с повышением активности

КФК), хотя круг дифференциальной диагностики широк. Важное значение в диагностике и дифференциальной диагностике воспалительных миопатий имеют электронейромиография и биопсия мышц, а также МРТ. Воспалительные миопатии ассоциируются с появлением различных антител, спектр которых быстро расширяется. Изучение иммунологического профиля может не только найти применение в дифференциальной диагностике воспалительных миопатией, но и позволяет предсказать их течение (например, антисинтетазные антитела обычно сочетаются с развитием интерстициальной болезни легких) или ответ на лечение. Основой лечения дерматомиозита остаются глюкокортикостероиды в высоких дозах в сочетании с иммуносупрессивными препаратами (табл. 7). При их неэффективности могут быть использованы внутривенный иммуноглобулин в высокой дозе или ритуксимаб, хотя эффективность и схемы применения обоих препаратов нуждаются в дополнительном изучении.

1. Bohan A, Peter J. Polymyositis and dermatomyositis. N Engl J Med 1975;292(8): 403-407.
2. Антелава ОА. Полимиозит/дерматомиозит: дифференциальная диагностика. Научно-практическая ревматология 2016;54(2):191-198.
3. Соловьёва А.П. Дерматомиозит. М.: Медицина. 1980; 184 с.
4. Тареев Е.М. Коллагенозы. М.: Медицина. 1965; 380 с.
5. Callen J, Wortmann R. Dermatomyositis. Clin Dermatol 2006;24(5):363-73.
6. McCann L, Juggins A, Maillard S et al. The Juvenile Dermatomyositis National Registry and Repository (UK and Ireland) - clinical characteristics of children recruited within the first 5 yr. Rheumatology (Oxford) 2006;45(10):1255-60.
7. Bendewald M, Wetter D, Li X et al. Incidence of dermatomyositis and clinically amyopathic dermatomyositis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Arch Dermatol 2010;146(1):26-30.
8. Miller F, Cooper R, Vencovsky J et al. Genome-wide association study of dermatomyositis reveals genetic overlap with other autoimmune disorders. Arthritis Rheum 2013;65(12):3239-47.
9. Hill C, Zhang Y, Sigurgeirsson B et al. Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study. Lancet 2001; 357(9250): 96-100.
10. Milone M. Diagnosis and management of immune-mediated myopathy. Mayo Clin Proc 2017;92(5):826-837
11. Choy E, Isenberg D. Treatment of dermatomyositis and polymyositis. Rheumatology (Oxford) 2002;41(1):7-13.
12. Wolf A, Wilens S. Dermatomyositis: A report of two cases with complete autopsy. Am J Pathol 1936;12(2):235-248.
13. Cullinan E. Dermatomyositis. Proc R Soc Med 1932;25(10):1522-8.
14. Dalakas M, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. Lancet 2003;362: 971-982.
15. Dalakas M. Inflammatory Muscle Diseases. N Engl J Med 2015;372(18):1734-47.
16. Zhang L, Wang G, Ma L, et al. Cardiac involvement in adult polymyositis or dermatomyositis: a systematic review. Clin Cardiol 2012;35(11):686-91.
17. Ungprasert P, Suksaranjit P, Spanuchart I et al. Risk of coronary artery disease in patients with idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Semin Arthritis Rheum 2014;44(1):63-7
18. Mavrogeni S, Sfikakis P, Dimitroulas T et al. Cardiac and muscular involvement in idiopathic inflammatory myopathies: noninvasive diagnostic assessment and the role of cardiovascular and skeletal magnetic resonance imaging. Inflamm Allergy Drug Targets 2014;13(3):206-16.
19. Zhang L, Wu G, Gao D, et al. Factors associated with interstitial lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2016;11(5):e0155381.
20. Antiochos B, Brown L, Li Z et al. Malignancy is associated with dermatomyositis but not polymyositis in Northern New England, USA. J Rheumatol 2009;36(12): 2704-10.
21. Sigurgeirsson B, Lindelof B, Edhag O et al. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study. N Eng J Med 1992; 326(6):363-7.
22. Stockton D, Doherty V, Brewster D. Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis, and follow-up implications: a Scottish population-based cohort study. Br J Cancer 2001;85(1):41-5.
23. Антелава О.А., Хелковская-Сергеева А.Н., Чичасова Н.В. и др. Миозит, ассоциированный со злокачественными опухолями. Научно-практическая ревматология 2016;54(3):289-298.
24. Wang J, Guo G, Chen G et al. Meta-analysis of the association of dermatomyositis and polymyositis with cancer. Br J Dermatol 2013;169(4):838-47.
25. Suzuki S, Uruha A, Suzuki N et al. Integrated Diagnosis Project for Inflammatory Myopathies: An association between autoantibodies and muscle pathology. Autoimmun Rev 2017 S1568-9972(17)30123-4.
26. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Solans-Laque R et al. Myositis-specific and myositis-associated antibodies in a series of eighty-eight Mediterranean patients with idiopathic inflammatory myopathy. Arthritis Rheum 2006;55(5): 791-8.
27. Trallero-Araguas E, Rodrigo-Pendas J, Selva-O'Callaghan A et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum 2012;64(2):523-32.
28. Gunawardena H, Wedderburn L, Chinoy H et al. Juvenile Dermatomyositis Research Group, UK and Ireland. Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis. Arthritis Rheum 2009;60(6): 1807-14.
29. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A et al. A Comprehensive overview on myositis-specific antibodies: new and old biomarkers in idiopathic inflammatory myopathy. Clin Rev Allergy Immunol 2017;52(1):1-19.
30. Антелава О.А., Раденска-Лоповок С.Г, Насонов Е.Л. Диагностические критерии идиопатических воспалительных миопатий. Проблемы их оптимизации. Современная ревматология 2014;(3):56-65.
31. Iaccarino L, Ghirardello A, Bettio S et al. The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. J Autoimmun 2014;48-49:122-7.
32. Pilkington C, Tjärnlund A, Bottai M, Werth V, et al. Progress report on development of classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. Pediatr Rheumatol Online J 2014; 12 (Suppl 1): P94.
33. Aggarwal R, Rider L, Ruperto N, et al. 2016 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. Ann Rheum Dis 2017; 76(5):792-801.
34. Wiesinger G, Quittan M, Aringer M, et al. Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme. Br J Rheumatol 1998;37(2):196-200.
35. Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjornsson-Liljedahl M, et al. Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis. Arthritis Rheum 2007;57(5):768-77.
36. Chung Y, Alexanderson H, Pipitone N et al. Creatine supplements in patients with idiopathic inflammatory myopathies who are clinically weak after conventional pharmacologic treatment: Six-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2007;57(4):694-702.
37. Voet N, van der Kooi E, Riphagen I et al. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. Cochrane Database Syst Rev 2013(7):Cd003907.
38. Enders F, Bader-Meunier B, Baildam E, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile dermatomyositis. Ann Rheum Dis 2017; 76(2): 329-40.
39. Gordon P, Winer J, Hoogendijk J, et al. Immunosuppressant and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. Cochrane Database Syst Rev 2012(8):Cd003643.
40. Schnabel A, Hellmich B, Gross W. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Curr Rheumatol Rep 2005;7(2):99-105.
41. De Vita S, Fossaluzza V. Treatment of idiopathic inflammatory myopathies with cyclophosphamide pulses: clinical experience and a review of the literature. Acta Neurol Belg 1992;92(4):215-27.
42. Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. Rheumatology (Oxford) 2005;44(3):386-389.
43. Chaudhry V, Cornblath D, Griffin J, et al. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. Neurology 2001;56(1): 94-96.
44. Anh-Tu Hoa S, Hudson M. Critical review of the role of intravenous immunoglobulins in idiopathic inflammatory myopathies. Semin Arthritis Rheum 2017; 46(4):488-508
45. Dalakas M, Illa I, Dambrosia J, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. N Engl J Med 1993; 329(27):1993-2000.
46. Miyasaka N, Hara M, Koike T, et al. Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Mod Rheumatol 2012; 22(3):382-93
47. Tian J, Gao J, Chen J et al. Efficacy and safety of the combined treatment with intravenous immunoglobulin and oral glucocorticoid in the elderly with dermatomyositis. Chin J Geriatr 2008;27:588-90.
48. Danieli M, Gambini S, Pettinari L et al. Impact of treatment on survival in polymyositis and dermatomyositis. A single-centre long-term follow-up study. Autoimmun Rev 2014; 13(10): 1048-54.
49. Oddis C, Reed A, Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. Arthritis Rheum 2013;65(2):314-24.
50. Aggarwal R, Bandos A, Reed A, et al. Predictors of clinical improvement in rituximab-treated refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis. Arthritis Rheumatol 2014;66(3):740-9
51. Fasano S, Gordon P, Hajji R, et al. Rituximab in the treatment of inflammatory myopathies: a review. Rheumatology (Oxford) 2017;56(1):26-36
52. Aggarwal R, Loganathan P, Koontz D, et al. Cutaneous improvement in refractory adult and juvenile dermatomyositis after treatment with rituximab. Rheumatology (Oxford) 2017;56(2):247-54.
53. Muscle Study Group A randomized, pilot trial of etanercept in dermatomyositis. Ann Neurol 2011;70(3):427-36.
54. Iannone F, Scioscia C, Falappone P, et al. Use of etanercept in the treatment of dermatomyositis: a case series. J Rheumatol 2006;33(9):1802−1804
55. Hengstman G, De Bleecker J, Feist E. Open-label trial of anti-TNF-alpha in dermato- and polymyositis treated concomitantly with methotrexate. Eur Neurol 2008;59(3−4):159-63.
56. Moghadam-Kia S, Oddis C, Aggarwal R. Modern therapies for idiopathic inflam-

matory myopathies (IIMs): role of biologics. Clin Rev Allergy Immunol 2017; 52(1):81-7.
57. Hollar C, Jorizzo J. Topical tacrolimus 0.1% ointment for refractory skin disease in dermatomyositis: a pilot study. Journal Dermatolog Treat 2004;15(1):35-9.
58. Danko K, Ponyi A, Constantin T et al. Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features: a longitudinal study of 162 cases. Medicine (Baltimore) 2004;83(1):35-42.
59. Amaral Silva M, Cogollo E, Isenberg D. Why do patients with myositis die? A retrospective analysis of a single-centre cohort. Clin Exp Rheumatol 2016;34(5): 820-6.
60. Murray S, Schmajuk G, Trupin L, et al. A population-based study of infection-related hospital mortality in patients with dermatomyositis/polymyositis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2015;67(5):673-80.

Adult dermatomyositis: new classification criteria and modern treatment

A.S. Zykova, P.I. Novikov, S.V. Moiseev

Dermatomyositis is a rare inflammatory myopathy that involves muscles, skin and other tissues, including heart, lungs and upper gastrointestinal tract. Dermatomyositis may be a challenge for a physician due to diagnostic difficulties, the absence of well-accepted criteria of disease activity and recurrent course in a proportion of patients. Autoantibody testing has become an important tool for diagnosis of inflammatory myopathies and also to identify subgroups of patients with different clinical phenotypes and prognosis. Patients with dermatomyositis require treatment with high-dose corticosteroids usually in combination with immunosuppressive agents that have steroid-sparing effect. High-dose intravenous immunoglobulin and rituximab may be used in patients who do not respond to standard therapy. Tumour necrosis factor α inhibitors can deteriorate myopathy, while the experience of treatment with other biologic agents is limited.

Key words. *Inflammatory myopathies, dermatomyositis, diagnosis, treatment.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (2), 83-92.

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Клинико-экономическая оценка алемтузумаба при рецидивирующем-ремиттирующем рассеянном склерозе

С.К. Зырянов[1], И.Н. Дьяков[2]

[1]ФГАУ ВО "Российский Университет дружбы народов", Москва
[2]АНО "Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики", Москва

Цель. Определить экономическую целесообразность включения алемтузумаба в Государственную программу возмещения высокозатратных заболеваний (т.н. "7 нозологий") при высокоактивном рецидивирующем-ремиттирующем рассеянном склерозе.

Материал и методы. Ретроспективный сравнительный анализ опубликованных данных. Использованы общепринятые в фармакоэкономике методы – анализ затрат, анализ "влияния на бюджет", анализ "затраты-полезность".

Результаты. Среднегодовая стоимость терапии алемтузумабом за 6 лет ниже таковой натализумаба на 34,3%, или 0,44 млн руб. Замена натализумаба на алемтузумаб в рамках программы "7 нозологий" позволит снизить нагрузку на бюджет программы, начиная с четвертого года терапии. За 6 лет экономия средств для целевой группы пациентов составит 2,05 мрд руб, а суммарное снижение нагрузки на бюджет программы – 34,4%. При этом число пациентов, обеспечиваемых терапией, можно будет увеличить на 63,6%. Снижение средних затрат на годовой курс терапии 1 пациента в этом случае составит 38,9%, или 0,78 млн. Наибольшей фармакоэкономической эффективности препарат достигает через 6 лет терапии. По показателю "затраты-полезность" затраты на 1 QALY при применении алемтузумаба на 44,9% ниже таковых при использовании натализумаба. Полученные результаты устойчивы к колебаниям цены на препарат алемтузумаб до 50%.

Заключение. В соответствии с результатами проведенного анализа включение препарата алемтузумаб в программу "7 нозологий" является фармакоэкономически целесообразным. Алемтузумаб является предпочтительным препаратом по сравнению с натализумабом при обеспечении терапии высокоактивного рецидивирующего-ремиттирующего рассеянного склероза за счет средств государственной программы "7 нозологий".

Ключевые слова. *Клинико-экономический анализ, рассеянный склероз, алемтузумаб, натализумаб.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (2), 93-96.

Адрес: Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая, 6. Кафедра общей и клинической фармакологии

Рассеянный склероз (РС) служит причиной инвалидизации и снижения качества жизни людей молодого и среднего возраста. Женщины болеют РС в 1,5–2 раза чаще мужчин. Почти половина больных в среднем через 15 лет от начала заболевания имеют проблемы с ходьбой, причем 20% из них нуждаются в трости, костылях или сопровождающих. Еще треть больных не могут передвигаться самостоятельно, вынуждены пользоваться инвалидной коляской или становятся прикованными к постели [1]. Заболеваемость РС в России составляет от 30 до 70 случаев на 100 тыс. населения (более 150 тысяч больных). По данным Общероссийской общественной организации больных рассеянным склерозом (ОООИБРС) в Федеральном регистре зарегистрировано только около 85 тыс. пациентов с РС. С учетом объема закупленных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, за счет государственной программы "7 нозологий" в 2016 г. адекватную терапию получали всего 31 866 пациентов [2]. Вместе с тем, с учетом частоты высокоактивного рецидивирующего-ремиттирующего рассеянного склероза (РРСС), составляющей 5,5% [3], эффективную терапию должны получать гораздо больше больных.

В настоящее время в "Перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственной им тканей, рассеянным склерозом, лиц после

трансплантации органов и (или) тканей" (условно назовем ее Федеральной программой "7 нозологий") [4] для терапии пациентов с высокоактивным РРРС включен препарат натализумаб [5,6]. Однако при его применении существенно повышается риск прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). По состоянию на 01 ноября 2016 года заболеваемость ПМЛ при лечении натализумабом составила 4,18 на 1000 пациентов (95% доверительный интервал от 3,88 до 4,51), причем 23% больных умерли от ПМЛ, а остальные стали инвалидами [7,8]. Риск развития ПМЛ существенно увеличивается (1:1000), если индекс титра антител к JCV-вирусу составляет ⩾1,5. Использование натализумаба у таких пациентов допускается, если предполагаемая польза превышает риск. Антитела к JCV-вирусу не определяются у 41% пациентов с РС, не получавших прежде натализумаб. Однако у 43-66% больных индекс титра антител к этому вирусу превышает 1,5 [3, 9-10]. Таким образом, эффективное и безопасное лечение высокоактивного РРРС в рамках программы "7 нозологий" фактически невозможно примерно у половины пациентов.

Альтернативой натализумабу является алемтузумаб, который применяют по тем же показаниям. Лечение алемтузумабом возможно независимо от титра антител к JCV-вирусу. Соответственно, алемтузумаб обеспечивает единственный шанс эффективного и безопасного лечения у пациентов с высокоактивным РРРС и титром антител к JCV-вирусу выше 1,5. Поэтому с клинической точки зрения включение его в Программу "7 нозологий" и Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов представляется весьма актуальным. Тем не менее, для этого необходимо подтвердить соответствие фармакоэкономических параметров требованиям, предъявляемым при формировании таких перечней.

Целью исследования была оценка фармакоэкономической целесообразности включения препарата алемтузумаб в Федеральную программу "7 нозологий" для пациентов с высокоактивным РРРС.

Материал и методы

Для оценки была определена целевая группа нуждающихся в алемтузумабе – пациенты с высокоактивным РРРС, которым требуется назначение препарата второй линии (в настоящий момент – натализумаба). В клинических исследованиях установлена высокая эффективность алемтузумаба в течение 6-летнего периода. В связи с этим временной горизонт анализа выбран на уровне 6 лет (два периода 3-летнего планирования бюджета Программы "7 нозологий").

Согласно опубликованным данным затраты, связанные с применением алемтузумаба, начиная с третьего года терапии, снижаются за счет его высокой эффективности и, следовательно, уменьшения/варьирования дозировок. Для натализумаба объем терапии и, соответственно, прямые лекарственные затраты по годам не различаются. Поскольку Программа "7 нозологий" подразумевает возмещение затрат только на лекарственные средства, при оценке влияния включения алемтузумаба на бюджет программы учитывали только затраты на его применение, как и натализумаба. Прямые сравнительные клинические исследования двух препаратов не проводились, однако по данным сетевых мета-анализов и систематизированных обзоров алемтузумаб обладает большей эффективностью [9,11-12].

За базовый сценарий анализа мы приняли, что все пациенты, которые в России в настоящее время получают натализумаб, будут в дальнейшем переведены на прием алемтузумаба (рис. 1). При назначении алемтузумаба необходимо обязательно провести два курса терапии. В первый год всем пациентам следует выполнить 5 инфузий по 12 мг препарата в течение 5 дней подряд. Повторный курс проводится через 12 месяцев после первого и предполагает 3 инфузии препарата в течение 3 дней. Начиная с третьего года, препарат вводят только при возникновении тяжелых обострений, но не раньше, чем через 12 месяцев после последнего введения. Согласно резолюции Экспертного совета от 15-16 октября 2016 года, дополнительные курсы введения алемтузумаба на 3-6-й годы потребуются малому числу больных в случае обострения с остаточным неврологическим дефицитом (рис. 1) [13].

Натализумаб назначают всем пациентам по 300 мг каждые 4 недели. Данные об эффективности и безопасности препарата за период более 2 лет отсутствуют, однако применение препарата в течение более длительного периода возможно по решению врача после оценки риска ПМЛ.

Стоимость препарата Лемтрада (МНН: алемтузумаб; Джензайм Европа) с НДС за один флакон 12 мг составила 591 162 руб. (данные АО "Санофи Россия"), стоимость препарата Тизабри (МНН: натализумаб; Биоген – Веттер Фарма – Фармстандарт УфаВИТА) за один флакон 300 мг – 98 780 руб. [14].

Анализ чувствительности проводился для проверки устойчивости полученных результатов основного сценария к изменениям цены на алемтузумаб.

Для оценки упущенных возможностей была использована Марковская модель (рис. 2). В соответствии с ней при снижении затрат на алемтузумаб с третьего года терапии съэкономленные средства могут быть направлены на возмещение дополнительных затрат за первый и второй годы терапии. Далее высвобождающиеся средства могут быть потрачены на закупку алемтузумаба для дополнительного числа пациентов.

В качестве основного критерия эффективности использовали количество добавленных лет жизни с поправкой на качество (QALY) [15]. По данным оценки методов лечения, изменяющих течение РРРС [16], при использовании

Рис. 1. Схема применения сравниваемых препаратов для анализа

Рис. 2. Схема назначения сравниваемых препаратов пациентам при оценке упущенных возможностей.

алемтузумаба QALY составляет 12,46 за 23,38 года, а натализумаба – 10,17 за 22,78 года. Для анализа "затраты-эффективность" использовали метод "затраты-полезность" (CUA — Cost-Utulity Analysis), считающийся частным случаем оценки затратной эффективности. Показатель "затраты-полезность" CUR (Cost-Utulity Ratio) рассчитывали по формуле: CUR=DC/Ut, где DC – прямые затраты, Ut – значение показателя полезности.

Результаты

Затраты на лечение алемтузумабом по горизонту анализа распределяются неравномерно и благодаря его высокой эффективности с третьего года препарат назначают небольшому числу пациентов. Затраты же на терапию натализумабом по годам не различаются. Результаты приведены в табл. 1 и отражают тот факт, что применение алемтузумаба вместо натализумаба позволит снизить среднегодовые затраты на терапию на 34,3%. В пересчете на одного человека экономия составит в среднем 0,44 млн руб. в год.

Для проверки экономической целесообразности полной замены алемтузумабом натализумаба размер целевой группы для анализа "влияния на бюджет" соответствовал числу обеспечиваемых натализумабом. В 2017-2019 гг. за счет бюджета планируется приобретение натализумаба на сумму 2,986 млрд. руб. Если считать, что препарат закупается по зарегистрированной цене с 10% НДС (98 780 руб.), то на эти средства обеспечиваются 775 пациентов.

Начиная с четвертого года терапии суммарные затраты на лечение алемтузумабом становятся меньше, чем на натализумаб (табл. 2). Снижение нагрузки на бюджет программы "7 нозологий" и высвобождение средств позволяет предложить финансирование для дополнительного числа больных. В первые 2 года применение алемтузумаба требует увеличения расходов. Это возрастание нагрузки не увеличивает требуемого бюджета для высокоактивного РРРС вследствие снижения затрат на другие препараты. В частности, согласно данным по тендерам в 2016 г. [2] сумма контракта на приобретение глатирамера ацетата, также используемого для лечения высокоактивного РРРС, снизилась на 38,3% (на 2,6 млрд. руб.). Таким образом, снижение затрат позволяет полностью обеспечить терапию алемтузумабом в первые годы замены. С четвертого года его применение снижает суммарную нагрузку на бюджет, а за 6 лет экономия составит 34,4% (табл. 2). При этом расчетное количество больных, которых можно дополнительно пролечить алемтузумабом, составило 493 чел., а суммарно за 6 лет можно эффективно пролечить 1 268 больных вместо 775 (в четвертый год – дополнительно 57 чел., в пятый год – 277 чел., в шестой год – 159 чел.). Другими словами, в рамках одного и того же бюджета соотношение пациентов, обеспечиваемых терапией натализумабом и алемтузумабом, составит 1:1,64 соответственно.

Анализ чувствительности полученных результатов показал их устойчивость к изменению входного параметра – цены на алемтузумаб, что свидетельствует об устойчивости полученных результатов к повышению цены на алемтузумаб до 50%.

Анализ "затраты-эффект" показал, что расходы, необходимые для достижения одного QALY, при лечении алемтузумабом ниже, чем при применении натали-

ТАБЛИЦА 1. Среднегодовые затраты при применении алемтузумаба и натализумаба

Период расчетов	Алемтузумаб		Натализумаб	
	Число пациентов, получающих терапию	Затраты, млн руб.	Число пациентов, получающих терапию	Затраты, млн руб.
Год 1	1000	2955,81	1000	1284,14
Год 2	1000	1773,49	1000	1284,14
Год 3	30	53,20	1000	1284,14
Год 4	78	138,33	1000	1284,14
Год 5	56	99,32	1000	1284,14
Год 6	22	39,02	1000	1284,14
Суммарные затраты за 6 лет на 1000 человек	-	5059,16	-	7704,84
Средние затраты за 1 год на 1 пациента	-	0,84	-	1,28

ТАБЛИЦА 2. Влияние полной постепенной замены натализумаба алемтузумабом на бюджет Программы "7 нозологий"

Период	Затраты на натализумаб, млн. руб.	Затраты на алемтузумаб, млн. руб.	Разница затрат по годам, млн руб.	Суммарная разница затрат, млн руб.	Влияние на бюджет, %
Год 1	995,2	2290,8	1295,6	1295,6	+130,2
Год 2	995,2	1374,5	379,3	1674,9	+84,1
Год 3	995,2	40,8	-954,4	720,5	+24,1
Год 4	995,2	106,4	-888,8	-168,3	-4,2
Год 5	995,2	76,3	-918,9	-1087,2	-21,8
Год 6	995,2	30,1	-965,1	-2052,3	-34,4

ТАБЛИЦА 3. Показатель отношения "затраты-полезность" для анализируемых препаратов

Препарат	Период жизни, для которого рассчитан QALY, лет	Значение QALY, лет	Затраты на весь период выживания, млн руб.	CUR на 1 QALY, млн руб.
Алемтузумаб	23,38	12,46	19,71	1,58
Натализумаб	22,78	10,17	29,25	2,88

зумаба, на 1,29 млн руб., или на 44,9% (табл. 3), что подтверждает большую клинико-экономическую эффективность алемтузумаба по сравнению с натализумабом.

Выводы

1. На основании анализа алемтузумаб можно считать экономически эффективной альтернативой натализумабу при высокоактивном РРРС с повышенным индексом титра антител к JCV-вирусу. Среднегодовая стоимость терапии алемтузумабом ниже таковой натализумаба на 34,3%, или 0,44 млн руб. на 1 больного.

2. Замена натализумаба на алемтузумаб в Программе "7 нозологий" позволит снизить нагрузку на бюджет. За 6 лет экономия средств составит 2,05 мрд руб. на 775 человек. При этом суммарное снижение нагрузки достигнет 34,4%, что позволит увеличить число пациентов, обеспечиваемых эффективной фармакотерапией на 63,6% — с 755 до 1268 человек.

3. Алемтузумаб по показателю "затраты-полезность" экономичнее натализумаба, поскольку расходы на один QALY при его применении на 44,9% ниже таковых при использовании натализумаба.

1. Рассеянный склероз: руководство для врачей. Ред. Т.Е.Шмидт, Н.Н.Яхно. 5-е изд. М. : МЕДпресс-информ, 2016, 272 с.
2. Официальный сайт единой информационной системы в сфере закупок. http://www.zakupki.gov.ru/, обращение к ресурсу 12.12.2016
3. Raffel J, Gafson AR, Malik O, Nicholas R. Anti-JC virus antibody titres increase over time with natalizumab treatment. Mult Scler 2015;21(14):1833-8.
4. Распоряжения Правительства Российской Федерации №2724-р от 26.12.2015 и №2885-р от 28.12.2016.
5. Бойко А.Н., Бойко О.В., Гусев Е.И. Выбор оптимального препарата для патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы (обзор литературы). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2014;10-12:77-91.
6. Инструкция по медицинскому применения препарата Тизабри http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=92ceb5bd-2962-4ee3-9501-4e4c5e9a1084&t обращение к ресурсу 12.12.2016.
7. EMA confirms recommendations to minimise risk of brain infection PML with Tysabri. 25 February 2016. http://www.ema.europa.eu/ema.
8. https://medinfo.biogen.com/medinfo/pdf/secure/pi/TYSABRI-pi.pdf.
9. McGuigan C, Craner M, Guadagno J, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87(2):117-25.
10. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Neurol 2014;76(6):802-12.
11. Tran K, Milev S. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Ottawa, Ontario. October 2013.
12. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsingremitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015;(9):CD011381.
13. CARE MS II; NCT00548405
14. http://grls.rosminzdrav.ru обращение к ресурсу 10 января 2017 г.
15. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология – практика приемлемых решений. Ред. В.Б.Герасимов, А.Л.Хохлов, О.И.Карпов. М.:Медицина, 2005, 352 с.
16. Tice JA, Chapman R, Kumar V, et al. Disease-modifying therapies for relapsing-remitting and primary-progressive multiple sclerosis: Effectiveness and Value. Institute for clinical and economic review. California. NMA: Mar 6, 2017, 217 p.

A clinical-economic evaluation of alemtuzumab in relapsing-remitting multiple sclerosis

S.K. Ziryanov, Y.N. Dyakov

Aim. Evaluation of economic appropriateness of alemtuzumab inclusion into the Governmental high cost drugs' reimbursement program ("7 Nosologies") in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis.

Material and methods. We conducted a retrospective comparative analysis of published data using widely accepted pharmacoeconomics methods, i.e. cost-effective analysis, budget impact analysis, and cost-utility analysis.

Results. An average cost for alemtuzumab treatment within 6-years horizon is less compared with natalizumab by 34,3% (440 thousands RUR). Natalizumab substitution for alemtuzumab within the frame of the "7 Nosologies" program can decrease budget expenditures from the 4th year of therapy. At 6 years, total cost savings can reach at least 2.05 bln RUR for the target group of patients (34.4%) while the total quantity of treated patients can increase by 63.6%. Average decrease in annual cost per patient would be 38.9%, or 780 thousands RUR. Maximal economic efficacy with alemtuzumab is expected after 6 years of therapy. Cost-utility analysis has shown that the cost per one QALY gained for alemtuzumab was less by 44.9% compared with natalizumab. Sensitivity analysis has demonstrated the stability of results with cost volatility for alemtuzumab up to 50%.

Conclusion. Alemtuzumab inclusion into "7 Nosologies" reimbursement program is justified from pharmacoeconomic point of view.

Key words. *Clinical-economic analysis, multiple sclerosis, alemtuzumab, natalizumab.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (2), 93-96.