title1.QXD_title1.QXD 11.09.18 10:34 Page 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2018, том 27, номер 4. Издается 4 раза в год с 1992 г. Индекс 71305

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

С.В. МОИСЕЕВ *профессор*

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 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*

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 НМИЦ кардиологии МЗ РФ, Москва*

А.Г. ЧУЧАЛИН *профессор, акад. РАН, НИИ 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*

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

5 **Практические аспекты применения новых пероральных антикоагулянтов для профилактики ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий**
С.В. Моисеев

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

12 **Клинические ассоциации анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью**
Р. Раджеш, А.А. Гаскина, С.В. Виллевальде, Ж.Д. Кобалава

18 **Значение медикаментозной прегравидарной подготовки в реализации репродуктивной функции при бесплодии, обусловленном наружным генитальным эндометриозом**
Л.Н. Щербакова, П.А. Гаврикова, А.А. Куприян, А.Е. Бугеренко, О.Б. Панина

24 **Терапия липидснижающими препаратами у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в реальной клинической практике**
В.А. Корнева, Т.Ю. Кузнецова

29 **Нарушение мозгового венозного кровотока у больных с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией**
Л.А. Белова, В.В. Машин, М.Ю. Моисеев, Д.В. Белов

35 **Эффективность и безопасность нарлапревира/ритонавира в комбинации с даклатасвиром у ранее не получавших противовирусную терапию больных хроническим гепатитом С без цирроза печени, инфицированных вирусом гепатита С генотипа 1b**
Э.З. Бурневич, Д.А. Гусев, О.О. Знойко, Е.А. Климова, В.П.Чуланов, С.Н. Бацких, С.Н. Кижло, Н.А. Мамонова, Е.П. Тархова, Э.Н. Красавина, М.Ю. Самсонов, Н.Д. Ющук

40 **Эндоскопическая картина верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне приема различных нестероидных противовоспалительных препаратов**
А.Е. Каратеев, Е.Ю. Погожева, Е.С. Филатова, В.Н. Амирджанова

46 **Распространенность и основные проявления поражения почек у пациентов с болезнью Фабри**
Е.А. Каровайкина, С.В. Моисеев, Н.М. Буланов, А.С. Моисеев, Н.Р. Носова, В.В. Фомин

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

53 **Нетрадиционные клинико-экспериментальные методы снижения протеинурии при подоцитопатиях и некоторых других формах гломерулонефрита**
В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова

title1.QXD_title1.QXD 11.09.18 10:34 Page 2

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

59 **Канакинумаб в лечении периодической болезни и других аутовоспалительных заболеваний — исследование CLUSTER**
С.В. Моисеев, В.В. Рамеев

ЛЕКЦИЯ

66 **Эффективность и безопасность апремиласта в лечении псориаза и псориатического артрита**
П.И. Новиков, С.В. Моисеев

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

72 **Назначение потенциально не рекомендованных лекарственных средств (по критериям STOPP/START) как фактор риска падений у пациентов старческого возраста с полипрагмазией**
Е.С. Ильина, С.П. Бордовский, Н.И. Польшина, В.Э. Никулин, О.Т. Богова, С.В. Горбатенкова, Д.А. Сычев

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

77 **Опыт длительного применения пирфенидона у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом**
И.Э. Степанян, А.С. Зайцева, Е.А. Шергина, Л.И. Дмитриева, С.А. Дегтярева

82 **Индивидуальный подход в лечении смешанных инфекций в амбулаторной и госпитальной практике педиатра**
М.С. Савенкова

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

87 **Распространенность полиморфного маркера *rs2244613* гена карбоксилэстеразы 1 типа (CES1), ассоциированного с низким риском кровотечений при применении дабигатрана, у русских и в трех этнических группах Республики Дагестан**
Ш.П. Абдуллаев, К.Б. Мирзаев, С.Н. Маммаев, Д. М. Гафуров, Е.Ю. Китаева, В.В. Шпрах, К.А. Рыжикова, Г.Н. Шуев, Е.А. Гришина, Ж.А. Созаева, Д.А. Сычев

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

91 **Фармакоэкономическое исследование препаратов, применяемых при лечении псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у пациентов с неэффективностью базовой системной терапии**
С.К. Зырянов, А.Е. Чеберда, Д.Ю. Белоусов

98 **Клинико-экономическая оценка подходов к лечению болезней, связанных с дефицитом лизосомной кислой липазы**
А.С. Колбин, И.А. Вилюм, М.А. Проскурин, Ю.Е. Балыкина

e-mail: clinpharm@mtu-net.ru
www.clinpharm-journal.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2018, 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 непосред ственно 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 сооб щить 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.

actual4_Layout 1 11.09.18 9:05 Page 5

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Практические аспекты применения новых пероральных антикоагулянтов для профилактики ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий

С.В. Моисеев

Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Новые пероральные антикоагулянты (НПОАК) оказывают прямое ингибирующее действие на факторы свертывания крови — тромбин или фактор Ха. Во многих странах препараты этой группы постепенно вытесняют варфарин и другие антагонисты витамина К в профилактике ишемического инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) благодаря более высокой эффективности и безопасности и удобству применения. В статье рассматриваются некоторые практические аспекты применения НПОАК: 1) следует ли учитывать тип ФП при назначении антикоагулянтов? 2) можно ли применять НПОАК при пороках сердца? 3) ведение пациентов с ФП при инфаркте миокарда, 4) наблюдение за пациентами, получающими НПОАК.

Ключевые слова. *Фибрилляция предсердий, ишемический инсульт, антикоагуляция, новые пероральные антикоагулянты.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (4), 5-11.

Новые пероральные антикоагулянты (НПОАК), в том числе ривароксабан, апиксабан, дабигатран и эдоксабан, оказывающие прямое ингибирующее действие на факторы свертывания крови, имеют преимущество перед антагонистами витамина К по эффективности и безопасности в профилактике ишемического инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) [1]. В связи с этим в европейских рекомендациях по лечению ФП, опубликованных в 2016 году, предпочтение отдается НПОАК [2]. Удобство применения НПОАК, связанное с отсутствием необходимости в регулярном мониторировании между на родного нормализованного отношения (МНО), обеспечивает более высокую приверженность к лечению, которая является залогом его эффективности. C. McHorney и соавт. проанализировали приверженность к терапии ривароксабаном (n=13645), апиксабаном (n=6304), дабигатраном (n=3360) и варфарином (n=13366) в обычной клинической практике на основании отпуска выписанных рецептов с помощью базы данных IMS [3]. В течение 6 мес доля пациентов, продолжавших прием НПОАК без перерывов (ривароксабан — 80,1%, апиксабан — 75,8% и дабигатран — 69,2%), превышала таковую в группе варфарина (64,5%). Более высокое значение показателя в группе ривароксабана, вероятно, отражало назначение препарата один раз в день и наличие календарной упаковки.

Эффективность и безопасность НПОАК в профилактике ишемического инсульта и системных тромбоэмболий у больных с ФП, в том числе в различных подгруппах, выделенных в зависимости от возраста, наличия сердечной недостаточности, хронической болезни почек, сахарного диабета, инсульта в анамнезе и других факторов, установлены в рандомизированных клинических исследованиях и подтверждены в клинической практике. В данной статье рассматриваются отдельные практические аспекты применения препаратов этой группы.

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

actual4_Layout 1 11.09.18 9:06 Page 6

ТАБЛИЦА 1. Классификация фибрилляции предсердий

Тип ФП	Определение
Впервые выявленная ФП	Впервые диагностированная ФП независимо от длительности аритмии или тяжести симптомов
Пароксизмальная ФП	Синусовый ритм восстанавливается самостоятельно, обычно в течение 48 ч, хотя пароксизмы ФП могут продолжаться до 7 дней. Если ритм восстановлен в течение 7 дней, то эпизод ФП следует считать пароксизмальной ФП
Персистирующая ФП	Эпизоды персистирующей ФП продолжаются более 7 дней, а для восстановления синусового ритма необходима медикаментозная или электрическая кардиоверсия
Длительная персистирующей ФП	Персистирующая ФП, продолжающаяся ≥1 года, если выбрана стратегия контроля ритма.
Постоянная ФП	Пациент и врач считают возможным сохранение ФП, поэтому кардиоверсия не планируется. Если предполагается восстановление ритма, то аритмию называют “длительной персистирующей ФП”

Следует ли учитывать тип фибрилляции предсердий при назначении антикоагулянтной терапии?

В зависимости от течения выделяют несколько вариантов ФП, в том числе пароксизмальную, персистирующую и постоянную формы (табл. 1) [2]. У большинства больных с возрастом наблюдается постепенное прогрессирование аритмии: приступы учащаются, сохраняются более длительное время и хуже купируются, а в конечном итоге трансформируются в постоянную форму. У значительной части пациентов помимо клинически явных эпизодов аритмии отмечаются бессимптомные приступы ФП, которые могут быть выявлены при мониторировании ЭКГ. В современных рекомендациях по диагностике и лечению ФП, предложенных различными профессиональными обществами, при оценке целесообразности антикоагулянтной терапии тип неклапанной ФП не учитывается [2,4]. Необходимость в антикоагуляции определяют на основании индекса CHA_2DS_2-VASc (табл. 2), величина которого зависит от возраста, пола и наличия других факторов риска ишемического инсульта и системных тромбоэмболий, в том числе инсульта в анамнезе, артериальной гипертонии, сердечной недостаточности, сахарного диабета и др. Если величина индекса составляет по крайней мере 2 балла у мужчин и 3 балла у женщин (так как женский пол сам по себе относят к факторам риска развития инсульта), то пациентам с неклапанной ФП независимо от формы аритмии, выраженности симптомов, частоты приступов и т.п. рекомендуют постоянную антикоагулянтную терапию.

Антикоагулянтная терапия возможна и при наличии только одного фактора риска тромбоэмболических осложнений, однако в этом случае решение следует принимать индивидуально. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что НПОАК могут иметь преимущество перед варфарином у таких пациентов. C. Coleman и соавт. сопоставили эффективность и безопасность ривароксабана и варфарина в ретроспективном исследовании случай-контроль, проводившемся на основании медицинской базы данных [5]. Частоту неблагоприятных исходов оценивали в течение в среднем 1,6 лет у 3319 пациентов, получавших ривароксабан, и 3319 пациентов с сопоставимым риском тромбоэмболических осложнений, принимавших варфарин. Лечение ривароксабаном по сравнению с варфарином сопровождалось достоверным снижением риска инсульта и системных эмболий в течение 1 года (отношение рисков 0,41, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,17-0,98), в то время как частота кровотечений достоверно не отличалась между двумя группами. Сходные результаты были получены через 2 года.

Современный подход к назначению антикоагулянтной терапии определяется тем, что риск тромбоэмболических осложнений увеличивается у пациентов с любыми формами ФП. Например, в шведском когортном исследовании в течение 3,6 лет была сопоставлена частота инсульта у 855 пациентов с пароксизмальной ФП и 1126 больных с постоянной формой аритмии [6]. По данным многофакторного анализа, риск развития ишемического инсульта был сопоставимым в группах сравнения (относительный риск 1,07; 95% ДИ 0,71-1,61) (рис. 1). Сходные результаты были получены и при анализе частоты любого инсульта. При этом у больных с пароксизмальной ФП частота ишемического инсульта с поправкой на возраст и пол была примерно в 2 раза выше, чем в популяции, а лечение варфарином в этой группе привело к снижению риска ишемического инсульта на 56%.

Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что тип ФП все же может оказывать влияние на риск тромбоэмболических осложнений. A. Ganesan и

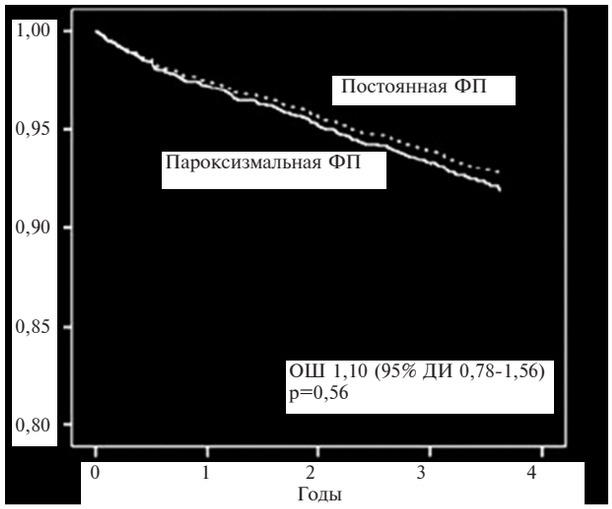

Рис. 1. Выживаемость без ишемического инсульта у пациентов с постоянной и пароксизмальной ФП [6]

actual4_Layout 1 11.09.18 9:06 Page 7

ТАБЛИЦА 2. Расчет индекса CHA_2DS_2-VASc

Факторы риска		Баллы
C	Сердечная недостаточность/дисфункция левого желудочка	1
H	Артериальная гипертония	1
A	Возраст ≥75 лет	2
D	Сахарный диабет	1
S	Инсульт/ТИА/тромбоэмболия	2
V	Заболевание сосудов*	1
A	Возраст 65-74 года	1
Sc	Женский пол	1
	Максимальное значение	9

Примечание: *ИБС, инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или бляшка в аорте

соавт. провели мета-анализ 12 исследований (n=99996; средний возраст от 62 до 73 лет), в которых изучались клинические исходы в зависимости от формы аритмии [7]. Длительность наблюдения варьировалась от 1 до 2,8 лет. У больных с непароксизмальной ФП (имеющиеся данные не позволили дифференцировать постоянную и персистирующую формы ФП) относительный риск развития инсульта или системных тромбоэмболий, рассчитанный с поправкой на различные переменные, составил 1,384 (95% ДИ 1,191-1,608; p<0,001) по сравнению с таковым у пациентов с пароксизмальной ФП. Риск смерти от любых причин также был выше у пациентов с непароксизмальной ФП (1,217; 95% ДИ 1,085-1,365; p<0,001), в то время как частота кровотечений оказалась сопоставимой в двух группах. Следует отметить, что авторы не анализировали относительный риск тромбоэмболических осложнений у пациентов с различными значениями $CHADS_2$/CHA_2DS_2-VASc, хотя эти данные имеют важное значение для интерпретации полученных результатов. В любом случае результаты мета-анализа не меняют существующую парадигму антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной ФП. Во-первых, как указано выше, у пациентов с пароксизмальной ФП риск развития ишемического инсульта значительно выше, чем в общей популяции. Во-вторых, вероятность развития инсульта и системных тромбоэмболий зависит в большей степени не от наличия какого-то определенного фактора риска, а от величины индекса CHA_2DS_2-VASc, т.е. их количества. Соответственно, новые данные о неблагоприятном прогностическом значении типа ФП, если они будут подтверждены, могут иметь большее значение для пациентов со значением индекса CHA_2DS_2-VASc 0-1, у которых наличие дополнительного фактора риска может повлиять на решение о назначении антикоагулянтной терапии.

Как указано выше, у значительной части пациентов с ФП (до 40%) наблюдаются бессимптомные эпизоды аритмии. Q. Xiong и соавт. провели мета-анализ 6 клинических исследований, в которых сравнивали исходы у пациентов с ФП, сопровождавшейся и не сопровождавшейся симптомами [8]. Среди пациентов с бессимптомной ФП была выше доля мужчин, в то время как возраст больных двух групп достоверно не отличался. Достоверной разницы смертности от любых или сердечно-сосудистых причин или частоты инсульта/системных тромбоэмболий между двумя группами также не выявили.

Сходные данные были получены в регистре PREFER in AF, в который были включены 6196 пациентов с ФП [9]. У 508 (8,1%) из них отсутствовали симптомы. У пациентов с бессимптомной ФП индекс CHA_2DS_2-VASc был ниже, чем у больных с ФП, сопровождавшейся симптомами (2,9±1,7 и 3,4±1,8, соответственно; p<0,01). Тем не менее, в течение 1 года частота тромбоэмболических осложнений была сопоставимой в двух группах. Результаты этих исследований подтверждают, что отсутствие клинических симптомов у пациентов с неклапанной ФП не может быть основанием для отказа от антикоагулянтной терапии.

На практике при оценке целесообразности проведения антикоагуляции часто возникают и другие вопросы. Например, следует ли немедленно назначить антикоагулянтную терапию пациенту с первым пароксизмом ФП? Нужна ли антикоагуляция больным с редкими пароксизмами ФП, которые возникают 1-2 раза в год и заканчиваются быстрым восстановлением синусового ритма? В современных рекомендациях специально не оговариваются подобные ситуации. Как указано выше, эксперты подчеркивают, что необходимость в антикоагуляции следует оценивать на основании установленных факторов риска, входящих в шкалу CHA_2DS_2-VASc, а не частоты эпизодов ФП. У пациентов с “редкими” пароксизмами ФП необходимо также учитывать возможность наличия скрытых эпизодов аритмии, которые не всегда удается зарегистрировать. У небольшой части пациентов развитие пароксизма ФП может быть вызвано преходящими факторами, такими как употребление алкоголя, гипертиреоз, оперативное вмешательство, интенсивная физическая нагрузка. Их устранение может привести к стойкому восстановлению синусового ритма, особенно у пациентов более молодого возраста, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. С другой стороны, пожилой возраст, артериальная гипертония, сердечная недостаточность, дилатация левого предсердия ассоциируются с прогрессированием ФП [10,11].

Разработаны различные индексы, которые позволяют предсказать течение ФП, в том числе HATCH, ALARMEc, APPLE, BASE-AF2 [12]. Индекс HATCH, включающий в себя сердечную недостаточность, возраст старше 75 лет, транзиторную ишемическую атаку или инсульт в анамнезе, хроническую обструктивную болезнь легких и артериальную гипертонию, был предложен на основании наблюдения 1219 пациентов с ФП [13]. В этом исследовании переход пароксизмальной ФП в персистирующую наблюдался почти у 50% больных с высоким значением индекса HATCH (>5) и только у 6% больных, у которых его значение составляло 0, т.е. отсутствовали перечисленные факторы риска. Другие индексы предполагают оценку дополнительных предикторов прогрессирования ФП, в частности дилатации левого предсердия. В целом все предложенные

actual4_Layout 1 11.09.18 9:06 Page 8

ТАБЛИЦА 3. Показания и противопоказания к назначению НПОАК пациентам с ФП и пороками сердца

Состояние	Возможность назначения НПОАК
Механический протез клапана сердца	Противопоказаны
Средне-тяжелый или тяжелый стеноз митрального отверстия (обычно ревматической этиологии)	Противопоказаны
Другие легкие или средне-тяжелые пороки нативных клапанов сердца (легкие или средне-тяжелые аортальный стеноз или недостаточность, митральная недостаточность и т.д.)	Таких пациентов включали в клинические исследования
Тяжелый аортальный стеноз	Данные ограничены (исключали из RE-LY). Большинству пациентов проводится оперативное вмешательство.
Биологические протезы клапанов сердца (>3 мес после операции)	Не рекомендуются больным ревматическим митральным стенозом. Применение возможно, если протезирование выполнено по поводу митральной недостаточности или порока аортального клапана
Реконструктивное вмешательство на митральном клапане (>3 мес после операции)	Пациентов включали в некоторые исследования НПОАК
Чрескожная транслюминальная пластика аортального клапана или транскатетерная имплантация аортального клапана	Проспективные исследования не проводились. Может потребоваться комбинация с одним или двумя антитромбоцитарными препаратами
Гипертрофическая кардиомиопатия	Данные немногочисленны, однако применение НПОАК может быть приемлемым

индексы недостаточно валидированы в клинических исследованиях, поэтому их практическое значение остается ограниченным [12]. Кроме того, эти индексы предполагается использовать для оценки вероятности рецидивов ФП после катетерной аблации и других вмешательств, направленных на удержание синусого ритма, а не для решения вопроса о назначении антикоагулянтной терапии.

Можно ли применять НПОАК при пороках сердца?

Применение НПОАК возможно только у пациентов с неклапанной ФП. При этом под “пороком сердца” следует понимать механический протез клапана сердца и средне-тяжелый или тяжелый стеноз митрального отверстия (обычно ревматической этиологии), так как именно таких пациентов исключали из всех рандомизированных клинических исследований НПОАК III фазы. Однако у пациентов с ФП нередко определяются и другие изменения клапанов сердца, которые не являются противопоказанием к назначению НПОАК (табл. 3) [14,15]. К ним относятся стеноз аортального отверстия, недостаточность аортального клапана, пролапс митрального клапана, реконструктивные операции на митральном клапане, биопротезы клапанов сердца, вмешательства на аортальном клапане. Пациентов с указанными пороками сердца включали в рандомизированные контролируемые исследования, которые подтвердили эффективность и безопасность НПОАК по сравнению варфарином у таких больных [16,17].

Следует отметить, что эффективность и безопасность НПОАК недостаточно изучены у пациентов с биопротезами клапанов и больных, перенесших реконструктивные вмешательства на клапанах. Большинство таких пациентов не нуждаются в длительной антикоагулянтной терапии после операции, поэтому по мнению экспертов Европейской ассоциации аритмологов (EHRA) им могут быть назначены НПОАК при наличии ФП [15]. Единственным исключением считают имплантацию биопротеза пациенту с митральным стенозом. В таких случаях после операции обычно сохраняется выраженная дилатация левого предсердия, что может быть доводом в пользу применения антагониста витамина К.

У пациентов с гипертрофической кардиомиопатией обструктивного типа ФП ассоциируется с высоким риском тромбоэмболий. Опыт применения НПОАК у таких больных ограничен [18]. Тем не менее, гипертрофическую кардиомиопатию не считают противопоказанием к назначению препаратов этой группы. В рекомендациях Европейской ассоциации аритмологов отмечено, что ФП при гипертрофической кардиомиопатии во многом сходна с ФП у больных сердечной недостаточностью с сохранной систолической функцией левого желудочка, у которых НПОАК по эффективности и безопасности не уступали варфарину [15]. Например, в исследовании ROCKET AF принимали участие 9033 пациента с ФП и сердечной недостаточностью. Эффективность и безопасность ривароксабана в дозе 20 мг один раз в день по сравнению с варфарином были сопоставимыми у больных с хронической сердечной недостаточностью и без сердечной недостаточности [19]. Эффективность ривароксабана не зависела от величины фракции выброса левого желудочка (<40% или ≥40%), функционального класса по NYHA и типа сердечной недостаточности (со сниженной или сохранной фракцией выброса).

Фибрилляция предсердий при инфаркте миокарда

ФП встречается у 6-21% больных острым инфарктом миокарда и ассоциируется со значительным ухудшением прогноза, в том числе увеличением как госпитальной летальности, так и смертности в отдаленном периоде [20]. Основными предикторами развития ФП считают пожилой возраст, сердечную недостаточность и снижение функции левого желудочка. У пациентов с инфарктом миокарда, осложнившимся ФП, повышен

actual4_Layout 1 11.09.18 9:06 Page 9

риск тромбоэмболических осложнений, в том числе ишемического инсульта. В исследовании GUSTO-I, в которое были включены более 40000 больных острым инфарктом миокарда, частота инсульта во время госпитализации составила 3,1% при наличии ФП и только 1,3% при ее отсутствии (p<0,0001) [21]. В исследовании OPTIMAAL скорректированный относительный риск инсульта в течение первых 30 дней после инфаркта миокарда у больных с впервые выявленной ФП равнялся 14,6 (95% ДИ 5,87−36,3, p<0,001) [22]. Повышение риска развития инсульта отмечалось и после выписки пациентов из стационара и сохранялось до конца исследования (2,79, 95% ДИ 1,43−3,68, p<0,001).

G. Batra и соавт. проанализировали прогностическое значение различных вариантов ФП более чем у 155000 пациентов с острым инфарктом миокарда, включенных в шведские регистры [23]. Авторы оценивали частоту различных исходов с помощью модели регрессии Кокса. В течение 90 дней после инфаркта миокарда. ФП была выявлена у 24023 (15,5%) больных. Были выделены следующие типы аритмии: впервые развившаяся ФП и синусовый ритм при выписке (3,7%), впервые развившаяся ФП, сохранявшаяся при выписке (3,9%), пароксизмальная ФП (4,9%) и хроническая ФП (3,0%). Частота сердечно-сосудистых исходов (смерть от любых причин, инфаркт миокарда или ишемический инсульт) у пациентов с любым типом ФП и синусовым ритмом составила 90,9 и 45,2 на 100 пациенто-лет, соответственно (скорректированное отношение рисков 1,28; 95% ДИ 1,19-1,37) и существенно не отличалась у больных с разными вариантами аритмии. Среди неблагоприятных исходов в наибольшей степени увеличился риск ишемического инсульта (2,29, 95% ДИ 1,92-2,74). Увеличение риска сердечно-сосудистых исходов, ассоциированное с ФП, было сопоставимым у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и без подъема сегмента ST. Таким образом, результаты этого крупного исследования показали, что риск развития неблагоприятных исходов, в том числе ишемического инсульта, у больных острым инфарктом миокарда не зависит от типа ФП.

C. Siu и соавт. оценивали клинические исходы у 431 пациента с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, не сопровождавшимся нарушением функции сердца [24]. У 59 (13,7%) из них во время госпитализации зарегистрировали развитие преходящей ФП. Эти пациенты были старше больных, у которых отсутствовала ФП (79±1,4 и 64±0,7 лет; p<0,01). Кроме того, в группе больных с ФП была выше доля женщин (37% и 23%; p<0,02). В течение 1 года частота инсульта у больных, перенесших и не перенесших ФП во время госпитализации, составила 10,2% и 1,8%, соответственно (p<0,01). Преходящая ФП у больных инфарктом миокарда ассоциировалась также с увеличением частоты развития ФП в течение года (22,0% и 1,3%; p<0,01), но не влияла на общую смертность (5,6% и 6,8%; p=0,73). С помощью модели регрессии Кокса было показано, что возраст старше 65 лет и преходящая ФП во время инфаркта миокарда были независимыми предикторами последующего развития ФП и ишемического инсульта.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST указано, что в случае развития ФП в острую фазу инфаркта миокарда (*de novo*) необходимо обсуждать целесообразность назначения пероральных антикоагулянтов [25]. Как и в других случаях, решение следует принимать на основании величины индекса CHA_2DS_2-VASc. Восстановление синусового ритма перед выпиской не должно служить основанием для отказа от антикоагуляции, учитывая повышенный риск развития рецидивов ФП и ишемического инсульта у таких пациентов.

Для профилактики неблагоприятных исходов у больных инфарктом миокарда, в том числе после стентирования коронарных артерий, применяют антитромбоцитарные препараты, однако они недостаточно эффективны в профилактике ишемического инсульта у пациентов с ФП. В связи с этим больным с острым инфактом миокарда и ФП, перенесшим стентирование коронарной артерии, рекомендуют назначать тройную антитромботическую терапию пероральным антикоагулянтом, аспирином и клопидогрелом на срок не более 6 мес (длительность ее в основном определяется риском кровотечений) с последующим переходом на лечение двумя препаратами − пероральным антикоагулянтом и антиагрегантом. Через 12 мес целесообразно отменить антиагрегант и продолжить лечение только пероральным антикоагулянтом. Если стентирование не проводилось, то в течение первых 12 мес после инфаркта миокарда проводят двойную антитромботическую терапию пероральным антикоагулянтом и антигрегантом (аспирином или клопидогрелом), а затем продолжают антикоагулянтную терапию [2].

Тактика ведения пациентов с ФП после стентирования коронарных артерий в ближайшее время может быть пересмотрена с учетом результатов клинических исследований, в которых сравнивали двойную и тройную антитромботическую терапию [26]. В исследование PIONEER AF-PCI были включены 2124 больных с неклапанной ФП, которым было выполнено стентирование коронарной артерии [27]. Примерно в половине случае показанием к вмешательству был острый коронарный синдром. Пациенты были рандомизированы на три группы и получали ривароксабан в дозе 15 мг один раз в день (сниженная доза по сравнению со стандартной дозой 20 мг) + ингибитор $P2Y_{12}$ (преимущественно клопидогрел) в течение 12 мес, ривароксабан в дозе 2,5 мг два раза в день (эта доза зарегистрирована у больных с острым коронарным синдромом без ФП) + два антитромбоцитарных препарата или стандартную терапию антагонистом витамина К и двумя антитромбоцитарными препаратами. Лечение ривароксабаном в сочетании с одним или двумя антитромбоцитарными препаратами сопровождалось достоверным снижением риска развития клинически значимых кровотечением на 41% и

actual4_Layout 1 11.09.18 9:06 Page 10

37%, соответственно, по сравнению со стандартной терапией. Суммарная частота смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда и инсульта была сопоставимой в трех группах, как и частота тромбоза стента. Таким образом, применение ривароксабана в дозе 15 мг один раз в день (у пациентов с нарушенной функцией почек дозу снижали до 10 мг) в сочетании с клопидогрелом по эффективности в профилактике неблагоприятных исходов не уступало тройной антитромботической терапии у пациентов с ФП, перенесших стентирование коронарной артерии, но имело значительное преимущество по безопасности.

Сходные данные были получены в исследовании RE-DUAL PCI, в котором у 2725 больных с ФП, перенесших чрескожное вмешательство на коронарных артериях, сравнивали дабигатран в дозах 110 или 150 мг два раза в день с комбинации с ингибитором $P2Y_{12}$ (клопидогрелом или тикагрелором) и тройную антитромботическую терапию [28]. В течение в среднем 14 мес частота больших и клинически значимых небольших кровотечений была самой низкой при применении дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день в сочетании с одним ингибитором $P2Y_{12}$. При этом суммарная частота тромбоэмболических осложнений (инфаркт миокарда, инсульт или системная эмболия), смерти или незапланированной реваскуляризации достоверно не отличалась у больных, получавших двойную или тройную антитромботическую терапию. Следует отметить, что при применении дабигатрана в дозе 110 мг два раза в день в сочетании с одним ингибитором $P2Y_{12}$ была отмечена тенденция к увеличению частоты отдельных неблагоприятных исходов по сравнению с таковой в группе сравнения. Этот факт имеет важное значение, если следовать новым рекомендациям Европейского общества кардиологов 2017 года, предполагающим применение НПОАК в комбинации с аспирином и/или клопидогрелем у пациентов с ИБС, нуждающихся в антикоагулянтной терапии, в наименьшей изученной дозе [25]. В настоящее время проводятся исследования AUGUSTUS и ENTRUST-PCI, в которых изучаются два других НПОАК – апиксабан и эдоксабан – у пациентов с ФП, перенесших чрескожное вмешательство на коронарных артериях.

Таким образом, результаты двух исследований показали, что лечение НПОАК в комбинации с клопидогрелом в течение года после стентирования коронарных артерий у больных с ФП не менее эффективно, но более безопасно, чем стандартная тройная антитромботическая терапия. Следует подчеркнуть, что пациенты с ФП, перенесшие инфаркт миокарда или стентирование коронарной артерии более 1 года назад, не нуждаются в сопутствующем приеме антитромбоцитарных препаратов. Таким больным для профилактики тромбоэмболических осложнений следует назначать только НПОАК.

Наблюдение за пациентами, получающими НПОАК

Хотя НПОАК могут оказать влияние на стандартные показатели свертывания крови, такие как МНО/протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время, их измерение перед началом лечения или для оценки эффективности терапии не имеет смысла и не рекомендуется [15]. При терапии НПОАК измерять исходное МНО целесообразно только в период перехода с варфарина или другого антагониста витамина К на НПОАК. В практическом руководстве Европейской ассоциации аритмологов (EHRA, 2018) содержатся общие рекомендации, которые могут быть использованы при лечении любыми НПОАК [15]. По мнению экспертов, лечение этими препаратами можно начать немедленно, если МНО на фоне приема антагониста витамина К составляет ≤2,0. Пациентам со значением МНО от 2,0 до 2,5 НПОАК также можно назначить в тот же день или (лучше) на следующий день. Если МНО превышает 2,5, то перед назначением НПОАК необходимо повторно измерить этот показатель через 1-3 дня. При оценке возможных сроков снижения МНО следует учитывать его исходную величину и период полувыведения антагониста витамина К (аценокумарол – 8-24 ч, варфарин – 36-48 ч, фенопрокумон – 120-200 ч).

Следует отметить, что в инструкциях по применению НПОАК указано, что эти препараты могут быть назначены вместо варфарина, если МНО составляет ≤3 для ривароксабана, ≤2,5 для эдоксабана и ≤2,0 для апиксабана и дабигатрана.

Все НПОАК частично выводятся почками в неизмененном виде, в большей степени дабигатран (80%) и эдоксабан (50%) и в меньшей – ривароксабан (35%) и апиксабан (27%) [15], поэтому нарушение функции почек может сопровождаться увеличением концентрации препаратов в крови и усилением их антикоагулянтного действия. В связи с этим пациентам с хронической болезнью почек целесообразно назначать ингибиторы фактора Ха, которые в меньшей степени выводятся почками (ривароксабан или апиксабан). При лечении НПОАК необходимо регулярно контролировать функцию почек (по крайней мере ежегодно), чтобы своевременно скорректировать дозу препарата. Например, рекомендуемая доза ривароксабана у пациентов со сниженным клиренсом креатинина (30-50 мл/мин) составляет 15 мг один раз в день. Чтобы определить минимальную кратность определения функции почек (в месяцах) у пациентов с клиренсом креатинина 30-60 мл/мин, его значение следует разделить на 10. Например, если клиренс креатинина составляет 40 мл/мин, то функцию почек необходимо контролировать каждые 4 мес. При наличии дополнительных факторов риска (пожилой возраст, сопутствующие заболевания) может потребоваться более частое мониторирование функции почек, особенно при лечении дабигатраном.

В клинической практике функцию почек чаще всего оценивают на основании расчетной скорости клубочковой фильтрации. Однако применительно к лечению НПОАК предпочтительно рассчитывать клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Гоулта, так как именно

actual4_Layout 1 11.09.18 9:06 Page 11

этот показатель использовался во всех клинических исследованиях препаратов этой группы.

Заключение

Риск ишемического инсульта и системных тромбоэмболий повышается у пациентов с любыми формами ФП, в том числе пароксизмальной и бессимптомной. Результаты мета-анализа клинических исследований почти у 100000 пациентов показали, что непароксизмальные формы ФП (персистирующая и постоянная) ассоциируются с более высоким риском ишемического инсульта, чем пароксизмальная аритмия. Однако эти данные не меняют существующие показания к антикоагулянтной терапии, которую назначают с учетом дополнительных факторов риска, таких как пожилой и старческий возраст, наличие ишемического инсульта или транзиторных ишемических атак в анамнезе, сердечная недостаточность, артериальная гипертония и т.д., а не типа аритмии, выраженности клинических симптомов, частоты и длительности приступов ФП. Такой же тактики следует придерживаться и у больных инфарктом миокарда, у которых даже преходящая ФП в остром периоде приводит к значительному увеличению риска ишемического инсульта как во время госпитализации, так и в отдаленном периоде. НПОАК применяют для профилактики ишемического инсульта у пациентов с неклапанной ФП, однако фактически их нельзя назначать только больным с механическими протезами клапанов сердца и средне-тяжелым и тяжелым митральным стенозом, в то время как у пациентов с другими клапанными пороками и биопротезами клапанов сердца лечение этими препаратами допустимо. Перед началом и во время лечения НПОАК нет необходимости в мониторировании МНО и других стандартных показателей свертывания крови, так как они неинформативны и не позволяют надежно оценить антикоагулянтное действие этих препаратов. Измерение МНО перед назначением НПОАК необходимо только в случае перехода с приема варфарина и других антагонистов витамина К.

1. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014;383:955–62.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;37:2893–962.
3. McHorney CA, Ashton V, Laliberté F, et al. Adherence to rivaroxaban compared with other oral anticoagulant agents among patients with nonvalvular atrial fibrillation. J Manag Care Spec Pharm 2017;23(9):980-8.
4. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. 2012.
5. Coleman CI, Turpie AGG, Bunz TJ, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients with a non-sex-related CHA2DS2-VASc score of 1. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2018 Jul 17. doi: 10.1093/ehjcvp/pvy025. [Epub ahead of print].
6. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation. Eur Heart J 2010;31(8): 967-75.
7. Ganesan AN, Chew DP, Hartshorne T et al. The impact of atrial fibrillation type on the risk of thromboembolism, mortality, and bleeding: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J 2016;37(20):1591-602.
8. Xiong Q, Proietti M, Senoo K, Lip GY. Asymptomatic versus symptomatic atrial fibrillation: A systematic review of age/gender differences and cardiovascular outcomes. Int J Cardiol 2015;191:172-7.
9. Bakhai A, Darius H, De Caterina R, et al. Characteristics and outcomes of atrial fibrillation patients with or without specific symptoms: results from the PREFER in AF registry. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes 2016;2(4):299-305.
10. Kerr CR, Humphries KH, Talajic M, et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation. Am Heart J 2005;149(3):489-96.
11. De Vos CB, Breithardt G, Camm AJ, et al. Progression of atrial fibrillation in the REgistry on Cardiac rhythm disORDers assessing the control of Atrial Fibrillation cohort: clinical correlates and the effect of rhythm-control therapy. Am Heart J 2012;163(5):887-93.
12. Deng H, Bail Y, Shantsila A, et al. Clinical scores for outcomes of rhythm control or arrhythmia progression in patients with atrial fibrillation: a systematic review. Clin Res Cardiol 2017;106:813–23.
13. de Vos CB, Pisters R, Nieuwlaat R, et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation clinical correlates and prognosis. J Am Coll Cardiol 2010; 55(8):725–31.
14. Lip GYH, Collet JP, Caterina R, et al; ESC Scientific Document Group. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation associated with valvular heart disease: a joint consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. Europace 2017;19:1757–8.
15. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Eur Heart J 2018;39(16):1330-93.
16. Renda G, Ricci F, Giugliano RP, De Caterina R. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. J Am Coll Cardiol 2017;69:1363–71.
17. Noseworthy PA, Yao X, Shah ND, Gersh BJ. Comparative effectiveness and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease. Int J Cardiol 2016;209:181–3.
18. Dominguez F, Climent V, Zorio E, et al. Direct oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. Int J Cardiol 2017; 248:232–8.
19. van Diepen S, Hellkamp AS, Patel MR, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and nonvalvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. Circ Heart Fail 2013;6:740–7.
20. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. Eur Heart J 2009;30(9):1038–45.
21. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, et al. Atrial fibrillation in the setting of acute myocardial infarction: the GUSTO-I experience. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol 1997; 30:406–13.
22. Lehto M, Snapinn S, Dickstein K, et al. Prognostic risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience. Eur Heart J 2005;26:350–6.
23. Batra G, Svennblad B, Held C, Jernberg T, Johanson P, Wallentin L, Oldgren J. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome. Heart 2016;102(12):926–33.
24. Siu CW, Jim MH, Ho HH, et al. Transient atrial fibrillation complicating acute inferior myocardial infarction: implications for future risk of ischemic stroke. Chest 2007;132(1):44–9.
25. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2017 ESC Guidelines for themanagement of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Europ Heart J 2018;39:119–77.
26. Duerschmied D, Brachmann J, Darius H, et al. Antithrombotic therapy in patients with non-valvular atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: should we change our practice after the PIONEER AF-PCI and RE-DUAL PCI trials? Clin Res Cardiol 2018;107(7):533-8.
27. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. N Engl J Med 2016;375(25):2423-34.
28. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. N Engl J Med 2017;377(16):1513-24.

New oral anticoagulants for prevention of ischemic stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: practical issues

S.V. Moiseev

New oral anticoagulants (NOAC) have advantages over warfarin in efficacy and safety in patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF). The article reviews certain practical issues of treatment with NOAC: 1) should we take into account the type of AF when assessing a need in anticoagulation; 2) can we use NOAC in patients with valvular disease; 3) anticoaulation in patients with AF and myocardial infarction; 4) follow-up of patients treated with NOAC.

Key words. *Atrial fibrillation, ischemic stroke, anticoagulation, new oral anticoagulants.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (4), 5-11.

papers4_Layout 1 11.09.18 9:11 Page 12

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинические ассоциации анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Р. Раджеш, А.А. Гаскина, С.В. Виллевальде, Ж.Д. Кобалава

Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО "Российский университет дружбы народов", Москва

Цель. Изучить частоту, клинические ассоциации анемии и ее влияние на прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Материал и методы. В индийском штате Керала были обследованы 170 пациентов, в том числе 137 мужчин (средний возраст 53,1±12,5 лет), с ХСН. Артериальная гипертония имелась у 56,5% больных, сахарный диабет – у 58,0%, перенесенный инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST – у 28,0%, хроническая болезнь почек 3-5 стадии – у 13,5%, сахарный диабет 2 типа – у 58,0%. Частоту анемии определяли по критериям ВОЗ.

Результаты. Анемия диагностирована у 53 (31,2%) пациентов с ХСН. По данным многофакторного регрессионного анализа, она ассоциировалась со следующими факторами: сопутствующие заболевания (хроническая болезнь почек [ХБП], сахарный диабет, артериальная гипертония), расчетная скорость клубочковой фильтрации [СКФ]≤54,8 мл/мин/1,73м^2, сывороточный уровень креатинина ≥1,25 мг/дл, уровень мочевины ≥19,7 мг/дл и возраст ≥55,5 лет ($p<0,05$). У пациентов с анемией частота повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в течение 3 месяцев после выписки из стационара была выше, чем у больных без анемии (45% и 14%, соответственно, $p=0,015$).

Заключение. Анемия была выявлена у трети пациентов с ХСН, ассоциировалась с более старшим возрастом, артериальной гипертонией, ХБП, сахарным диабетом 2 типа, более низкой СКФ и сопровождалась повышенным риском повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова. *Анемия, хроническая сердечная недостаточность.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (3), 12-16.

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

Сердечно-сосудистые заболевания, в том числе сердечная недостаточность, остаются одной из главных причин смертности во всем мире [1-4]. Анемию и хроническую болезнь почек (ХБП) считают основными факторами риска неблагоприятного исхода у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Результаты исследований свидетельствуют о том, что анемия увеличивает общую и сердечно-сосудистую смертность у больных ХСН [7-9]. Актуальность проблемы анемии при ХСН обусловлена старением населения и отсутствием алгоритмов коррекции уровня гемоглобина у таких пациентов [5]. Кроме того, ХСН все чаще встречается у пожилых пациентов, больных сахарным диабетом (СД) и ХБП, которые ассоциируется с повышением риска возникновения анемии [6]. У таких пациентов, а также больных ХСН III-IV функционального класса по NYHA ее частота может достигать 55% [9]. Данные о распространенности анемии при ХСН многочисленны, но весьма противоречивы, что объясняется применением различных критериев диагностики и неоднородностью популяций пациентов. Так, частота анемии у больных ХСН в разных исследованиях варьировалась от 4 до 61% [5-6].

Целью исследования было изучить частоту, клинические ассоциации анемии и ее влияние на прогноз у пациентов с ХСН.

Материал и методы

В исследование, которое проводилось в штате Керала (Индия) с сентября 2008 года по март 2012 года, включали пациентов с диагнозом ХСН, госпитализированных в кардиологическое отделение. Диагноз ХСН устанавливали в соответствии с национальными и международными рекомендациями [1-4]. Тяжесть ХСН оценивали в соответствии с критериями Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA).

Критериями исключения были острый коронарный

papers4_Layout 1 11.09.18 9:11 Page 13

синдром, терминальная стадия хронической почечной недостаточности, тяжелые нарушения функции печени, аутоиммунные и онкологические заболевания. Пациенты с ХСН получали терапию в соответствии с национальными рекомендациями [1].

Согласно определению ВОЗ, критерием диагностики анемии у взрослых женщин было снижение концентрации гемоглобина <12 г/дл, а у мужчин – <13 г/дл [10]. Железодефицитную анемию диагностировали при снижении содержания железа в сыворотке крови <8,95 ммоль/л у женщин и <11,64 ммоль/л у мужчин и уровня ферритина <10 мг/дл и <20 мг/дл, соответственно, B_{12}-дефицитную анемию – при снижении уровня витамина B_{12} <160 пг/мл, фолиеводефицитную анемию – при снижении уровня фолатов <3 нг/мл.

Для оценки функционального состояния почек рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI. ХБП диагностировали согласно критериям KDIGO 2012 г. [11]. Определяли также уровни мочевины, электролитов (калий, натрий, хлор) и глюкозы крови.

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 8.0 для Windows с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Для количественных показателей рассчитывали среднее арифметическое значение и стандартное отклонение (M±SD). При сравнении средних значений использовали двусторонний t-критерий Стью - дента. Качественные переменные описаны абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для сравнения частот признаков и качественных переменных пользовались критерием χ^2. Оценку достоверности различий между группами проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. При непараметрическом распределении данных рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия средних величин и корреляционные связи считали достоверными при уровне значимости p<0,05.

Результаты

В исследование были включены 170 пациентов, в том числе 137 мужчин, в возрасте от 18 до 90 лет (в среднем 53,1±12,5 лет) с диагнозом ХСН (табл. 1). Более чем у 2/3 больных была диагностирована ХСН III-IV функционального класса. У большинства пациентов (86,0%) имелся синусовый ритм. Более половины пациентов страдали артериальной гипертонией или СД 2 типа, а около четверти перенесли инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Снижение расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м ^{2} выявили у 99 (58,0%) обследованных пациентов.

Анемия наблюдалась у 53 (31,2%) из 170 пациентов с ХСН, в том числе у 44 (32%) из 137 мужчин и 9 (27%) из 33 женщин. У 46 пациентов анемия была легкой, у 7 – средне-тяжелой. У всех пациентов с анемией был выявлен дефицит железа, 4 (7,5%) – фолиевой кислоты, у 1 (1,9%) – витамина B_{12}.

Группы пациентов с ХСН, сочетавшейся и не сочетавшейся с анемией, были сопоставимы по полу, однако первые были старше (p=0,002; табл. 2). Кроме того, у больных с анемией чаще встречались артериальная гипертония (p=0,04), СД (p=0,008) и ХБП 3-5 стадии (p=0,00002) и были выше сывороточный уровень креатинина (p=0,0003), мочевины (p=0,000001) и ниже расчетная СКФ (p=0,0003) и фракция выброса левого желудочка (p=0,04). В то же время распределение пациентов по тяжести ХСН между двумя группами существенно не отличалось (рис. 1). Больные с анемией достоверно чаще получали терапию клопидогрелем (p<0,003), блокаторами кальциевых каналов (p<0,0007) и статинами (p<0,038) (рис. 2). Частота назначения препаратов других групп, используемых для лечения ХСН, была сопоставимой у больных, страдавших и не страдавших анемией.

Для определения пограничных значений возможных предикторов анемии у больных ХСН использовали ROC-анализ. При построении ROC-моделей, отражающих взаимосвязь между значимыми параметрами и развитием анемии при ХСН, были получены кривые, которые не пересекали контрольную диагональ, обеспечивали чувствительность и специфичность >50%,

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ХСН, (n=170)

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	137 (80,6)
Возраст, годы (диапазон)	53,1±12,5 (18-90)
Масса тела, кг	71,5±12,9
Индекс массы тела, кг/м ^{2}	26,3±4,4
Курение, n (%)	67 (39,4)
Функциональный класс ХСН, n (%)	
I	6 (3,5)
II	37 (21,8)
III	67 (39,4)
IV	50 (29,4)
Артериальная гипертония, n (%)	6 (56,5)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	48 (28,0)
Сахарный диабет, n (%)	99 (58,2)
Инсульт в анамнезе, n (%)	7 (4,1)
Хроническая болезнь почек 3-5 стадии, n (%)	23 (13,5)
Дислипидемия, n (%)	55 (32,4)
Синусовый ритм при поступлении, n (%)	146 (86,0)
Фракция выброса ЛЖ, % (диапазон)	36,1±12,2 (15-69)
Частота сердечных сокращений, в минуту	102,0±23,6
Систолическое АД, мм рт. ст.	148,4±40,9
Диастолическое АД, мм рт. ст.	90,8±24,8
Лабораторные показатели	
Гемоглобин, г/дл (диапазон)	13,7±2,3 (6,8-19,5)
Лейкоциты, $\times 10^9$/л	13,2±8,9
Натрий, ммоль/л	4,2±0,7
СКФ, мл/мин/1,73 м ^{2}	69,6±31,3
Сывороточный креатинин, мг/дл	1,4±1,3
Мочевая кислота, мг/дл	24,1±18,4

ТАБЛИЦА 2. Клинико-демографические показатели у больных с анемией и без анемии

Параметры	Анемия (n=53)	Без анемии (n=117)	p
Возраст, годы	56,5±13,4	51,5±11,7	0,002
Гипертония, n (%)	36 (67,9)	60 (51,3)	0,04
Сахарный диабет, n (%)	40 (75,5)	59 (50,4)	0,008
ХБП 3-5 стадии, n (%)	16 (30,2)	7 (6,0)	0,00002
Фракция выброса ЛЖ, %	35,1 ±12,7	38,2±11,1	0,04
Лабораторные показатели			
СКФ, мл/мин/1,73 м ^{2}	56,8±33,9	75,5±28,1	0,0003
Сыв. креатинин, мг/дл	1,9±1,9	1,2±0,8	0,0003
Мочевина, мг/дл	34,8±24,8	19,2±11,7	0,000001

papers4_Layout 1 11.09.18 9:11 Page 14

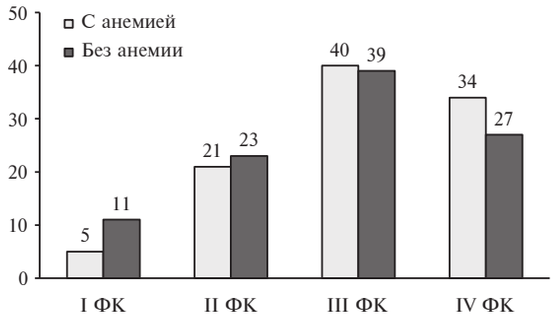

Рис. 1. Распределение пациентов с анемией и без анемии по функциональному классу ХСН (%)

Рис. 2. Частота (%) применения блокаторов кальциевых каналов, статинов и клопидогрела у пациентов с анемией и без анемии (p<0,05)

площадь под кривой >0,6 (как минимум удовлетворительное качество модели) при уровне статистической значимости p<0,05 (табл. 3).

С помощью многофакторного регрессионного анализа установлены факторы, ассоциировавшиеся с развитием анемии у больных ХСН, в том числе сопутствующие заболевания (ХБП, СД, артериальная гипертония), расчетная СКФ ≤54,8 мл/ мин/1,73м^2, сывороточный уровень креатинина ≥1,25 мг/дл, уровень мочевины ≥19,7 мг/дл) и возраст ≥55,5 лет (табл. 4).

В результате стационарного лечения доля пациентов с ХСН III и IV функционального класса значительно уменьшилась с 39,4% до 4,1% и с 29,4% до 2,9%, соответственно. Для оценки влияния анемии на исходы ХСН анализировали внутрибольничную смертность, 30-дневную смертность и частоту повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в течение 3 и 12 месяцев. У пациентов с анемией было выявлено достоверное увеличение частоты повторных госпитализаций в течение 3 мес после выписки из стационара (45,0% против 14,0% у пациентов без анемии (p=0,015). Достоверных различий смертности через год не отмечено (1,9% и 2,6%, соответственно).

Обсуждение

В развитых странах распространенность ХСН среди взрослых составляет приблизительно 1-2%, а в возрасте старше 70 лет превышает 10% [12-15]. В возрасте 55 лет риск развития ХСН составляет 33% у мужчин и 28% у женщин [14]. Среди людей старше 65 лет с впервые выявленной одышкой при физической нагрузке каждый шестой страдает нераспознанной ХСН, в основном с сохранной фракцией выброса [16-17]. Доля последних среди больных ХСН варьируется от 22 до 73% в зависимости от критериев диагностики, возраста, пола, наличия инфаркта миокарда в анамнезе, года публикации [15-16,18-23].

В нашем исследовании частота анемии у пациентов с ХСН, обследованных в штате Керала (Индия), составила 31,2%. По данным мета-анализа 34 исследований, в целом у 153 180 пациентов с ХСН частота анемии достигла 37,2% (10-49%) [24]. Сходные данные были получены в проспективном исследовании STAMINA-HFP (Study of Anemia in a Heart Failure Population), в котором распространенность анемии составила 34% [25]. Данных о распространенности анемии при ХСН в развивающихся странах, в частности в Индии, мало. В одном из самых крупных исследований, которое проводилось в Танзании, анемия была выявлена у 57% из 401 пациента с ХСН [26]. В Эфиопии были ретроспективно проанализированы медицинские документы 370 пациентов с ХСН, госпитализированных в университетскую больницу в 2010-2016 гг. Частота анемии составила в целом 41,9%, в том числе 64,6% у женщин [27].

Причиной анемии чаще всего служит дефицит железа. Например, в исследовании, проводившемся в штате Раджастхан (Индия), он был выявлен у 76% больных с анемией и ХСН и у женщин встречался чаще, чем у мужчин (91,6% и 68,6%, соответственно) [5].

ТАБЛИЦА 3. Чувствительность и специфичность клинических ассоциаций анемии у пациентов с ХСН

Параметр	AUC	Пороговое значение	Чувствительность	Специфичность
Возраст, лет	0,647	≥55,5	60	65
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	0,676	≤54,8	62	78
Мочевина, мг/дл	0,736	≥19,7	68	70
Креатинин, мг/дл	0,672	≥1,25	60	80

ТАБЛИЦА 4. Факторы риска наличия анемии у пациентов с ХСН (p<0,05)

	Отношение шансов	95% доверительный интервал
Возраст ≥55,5 лет	2,83	1,48-5,51
Артериальная гипертония	2,01	1,02-3,98
Сахарный диабет	3,03	1,47-6,23
Хроническая болезнь почек	6,80	2,59-17,80
Клопидогрел	3,03	1,41-6.51
Блокаторы кальциевых каналов	6,57	1,96-22,07
Статины	1,99	1,03-3,87
СКФ ≤54,8 мл/мин/1,73 м^2	5,54	2,73-11,25
Креатинин ≥1,25 мг/дл	5,91	2,90-12,01
Мочевина ≥19,7 мг/дл	4,77	2,37-9,57

papers4_Layout 1 11.09.18 9:11 Page 15

Проведенные исследования позволили выделить факторы риска развития анемии у пациентов с ХСН. К ним в первую очередь следует отнести пожилой возраст. Так, по данным T. Horwich и соавт., анемия при ХСН значительно чаще встречалась у больных старше 55 лет [28]. Сходные данные были получены и в нашем исследовании. По литературным данным у мужчин анемия при ХСН встречается, чем у женщин [29]. Однако полученные нами данные не выявили различий по полу среди исследуемой популяции пациентов.

В многочисленных крупных рандомизированных исследованиях (OPTIME, FAIR-HF и др.) было показано, что наличие анемии ассоциировано с более высоким функциональным классом по NYHA у больных с ХСН [30-32]. В настоящем исследовании анемия не оказала значимого влияния на тяжесть ХСН, что еще раз указывает на неоднородность получаемых данных в зависимости от особенностей популяций пациентов.

Неоспорима связь СД и анемии при ХСН. Доказано, что нарушенная функция почек и сопутствующий СД являются факторами, не только усугубляющими течение ХСН, но и увеличивающими вероятность развития анемии [33]. В нашем исследовании анемия у пациентов с ХСН ассоциировалась с возрастом ≥55,5 лет, ХБП, сахарным диабетом, артериальной гипертонией, а также показателями функции почек (исходная СКФ ≤54,8 мл/мин/1,73м ^{2}, сывороточный креатинин ≥1,25 мг/дл, мочевина ≥19,7 мг/дл), что не противоречит литературным данным.

Анемия при ХСН усугубляет течение заболевания и значительно ухудшает прогноз пациентов как в ближайшем, так и в отдаленном периоде [35-36], хотя неблагоприятный эффект анемии был подтвержден не во всех исследованиях. Так, в госпитале Ботсваны (Южная Африка) изучалось влияние анемии и ХБП на внутрибольничные исходы у 193 пациентов с ХСН. Анемия была выявлена в 32% случаев, почечная дисфункция – в 31%. Однако, несмотря на распространенность анемии и нарушения функции почек при ХСН, они не были независимыми предикторами внутрибольничной смертности и продолжительности госпитализации. По мнению авторов, результаты исследований, которые проводятся в развитых странах и странах с низким и средним уровнем доходов, могут отличаться [34]. В настоящем исследовании анемия ассоциировалась с более частыми повторными госпитализациями в течение 3 месяцев после выписки из стационара, однако не влияла на смертность пациентов.

Заключение

Анемия встречается у трети больных ХСН, ассоциируется со старшим возрастом, некоторыми сопутствующими заболеваниями (ХБП, сахарным диабетом и артериальной гипертонией) и лабораторными показателями функции почек (снижением СКФ и повышением сывороточных уровней креатинина и мочевины), а также увеличением риска повторных госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых заболеваний в течение 3 месяцев после выписки из стационара.

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность 2017;18(1):3-40.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al; Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2016;37(27):2129-200.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation 2017;9:23–4.
4. Ларина В.Н., Чукаева И.И. Диагностика и лечение хронической сердечнои недостаточности (по рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острои и хронической сердечнои недостаточности 2016 г.). Лечебное дело 2016;3:37–48.
5. Sharma SK, Agarwal SK, Bhargava K, et al. Prevalence and spectrum of iron deficiency in heart failure patients in south Rajasthan. Indian Heart J 2016;68:493–7.
6. Abebe TB, Gebreyohannes EA, Tefera YG, Abegaz TM. Patients with HFpEF and HFrEF have different clinical characteristics but similar prognosis: a retrospective cohort study. BMC Cardiovasc Disord 2016;16(1):232.
7. Yeo TJ, Yeo PS, Ching-Chiew Wong R, et al. Iron deficiency in a multiethnic Asian population with and without heart failure: prevalence, clinical correlates, functional significance and prognosis. Eur J Heart Fail 2014;16(10):1125–32.
8. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: results from a multicenter European study. Int J Cardiol 2014;174(2):268–75.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work GroupKDIGO Clinical Practice Guideline for anemia in chronic kidney disease. Kidney Int 2012;2:279-335.
10. Hillman RS, Autl KA: Hematology in clinical practice. New York, Mc Graw-Hill, 2002.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Intern Suppl 2013;3:1–150.
12. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart 2007;93:1137-46.
13. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA 2003;289:194–202.
14. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. Eur Heart J 2004;25:1614–9.
15. Ceia F, Fonseca C, Mota T, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. Eur J Heart Fail 2002;4:531–9.
16. van Riet EES, Hoes AW, Limburg A, et al. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. Eur J Heart Fail 2014;16:772–7.
17. Filippatos G, Parissis JT. Heart failure diagnosis and prognosis in the elderly: the proof of the pudding is in the eating. Eur J Heart Fail 2011;13:467–71.
18. Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2012;55:2154-62.
19. van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. Eur J Heart Fail 2016;
20. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал 2016;(8):7–13.
21. Поляков Д.С., Фомин И.В., Валикулова Ф.Ю. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА–ХСН: декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА–Д–ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность 2016;17(6):299–305.
22. Von Haehling S, Gremmler U, Krumm M, et al. Prevalence and clinical impact of iron deficiency and anaemia among outpatients with chronic heart failure: the PrEP Registry. Clin Res Cardiol 2017;106(6):436-43.
23. Tiller D, Russ M, Greiser KH, et al. Prevalence of symptomatic heart failure with reduced and with normal ejection fraction in an elderly general population – the CARLA study. PLoS One 2013;8:e59225.
24. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients. A systematic review and meta-analysis. J Amer Coll Cardiol 2008;52(10):818–27.
25. Adams KF, Pisa IL, Ghali JK, et al. Prospective evaluation of the association between hemoglobin concentration and quality of life in patients with heart failure. Amer Heart J 2009;158(6):965–71.
26. Makubi A, Hage C, Lwakatare J, et al, Prevalence and prognostic implications of anaemia and iron deficiency in Tanzanian patients with heart failure. Heart 2015;101:592–9.
27. Abebe TB, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, et al. Anemia in severe heart failure patients: does it predict prognosis? BMC Cardiovasc Disord 2017; 17(1):248.
28. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. J Amer Coll Cardiol 2002;39(11):1780–6.

papers4_Layout 1 11.09.18 9:11 Page 16

29. Le Jemtel TH, Arain S. Mediators of anemia in chronic heart failure. Heart Failure Clinics 2010;6(3):289–93.
30. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med 2009;361(25):2436-48.
31. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, et al, for the OPTIME-CHF Investigators. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. J Am Coll Cardiol 2003;41:997–1003.
32. Go A, Tabada G, Leong T, et al. Incidence and predictors of anemia complicating heart failure: The RBC HEART Study. Circulation 2017;136:A14167
33. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И., Волынкина В.М. Почечная гемодинамика у больных хронической сердечной недостаточностью. Журнал Сердечная Недостаточность 2007;8(3):118-25.
34. Mwita JC, Magafu MGMD, Omech B, et al. Anaemia, renal dysfunction and in-hospital outcomes in patients with heart failure in Botswana. S Afr Med J 2017; 108(1):56-60.
35. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al; CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J 2015;36(11):657-68.
36. Moe GW, Ezekowitz JA, O'Meara E, et al. The 2014 Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Management Guidelines Focus Update: anemia, biomarkers, and recent therapeutic trial implications. Can J Cardiol 2015;31:3-16.

Clinical associations of anemia in patients with heart failure

R. Rajan, A.A. Gaskina, S.V. Villevalde, Z.D. Kobalava

Aim. To evaluate the prevalence, clinical associations and outcomes of anemia in patients with chronic heart failure (CHF).

Material and methods. We studied 170 patients with CHF, including 137 males, at the average age of 53.1±12.5 years. Arterial hypertension was present in 56.5% of patients, previous myocardial infarction with ST-segment elevation in 28.0% of patients, diabetes mellitus in 58.0% of patients and chronic kidney disease in 13.5% of patients. Anemia was defined as hemoglobin level <13 g/dl for males and <12 g/dl for females.

Results. Anemia was found in 53 (31.2%) patients with CHF. Low hemoglobin level was associated with age ≥55.5 years, comorbidity (chronic kidney disease, diabetes, arterial hypertension), and laboratory parameters (glomerular filtration rate ≤54.8 ml/min/1.73 m ^{2}, serum creatinine ≥1.25 mg/dl, urea ≥19.7 mg/dl). Patients with CHF and anemia had a higher risk of rehospitalizations within 3 months after discharge compared with patients who did not present with anemia (45% vs 14%, p=0.015).

Conclusion. Anemia developed in a third of patients with CHF, was associated with older age, a higher serum creatinine and urea, a lower glomerular filtration rate and comorbidity (chronic kidney disease, diabetes, arterial hypertension), and increase in the risk of rehospitalizations within 3 months after discharge.

Keywords. *Anemia, heart failure, outcomes.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (4), 12-16.

papers4_Layout 1 11.09.18 9:11 Page 18

Значение медикаментозной прегравидарной подготовки в реализации репродуктивной функции при бесплодии, обусловленном наружным генитальным эндометриозом

Л.Н. Щербакова, П.А. Гаврикова, А.А. Куприян, А.Е. Бугеренко, О.Б. Панина

Факультет фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва

Цель. Изучение прогностических критериев наступления самопроизвольной беременности и определение факторов, способных улучшить репродуктивный потенциал пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

Материал и методы. В исследование были включены 154 пациентки с бесплодием, обусловленным наружным генитальным эндометриозом, которым была выполнена лапароскопия с лечебно-диагностической целью. В послеоперационном периоде 56 пациенткам была назначена прегравидарная терапия: диеногест с целью снижения уровня эстрогенов (n=8), дидрогестерон для коррекции недостаточности лютеиновой фазы (n=56), низкомолекулярные гепарины для улучшения внутриматочного кровообращения (n=15).

Результаты. В течение года после лапароскопии беременность наступила у 60 женщин. Факторами, повышавшими вероятность беременности, были возраст моложе 32 лет (отношение шансов [ОШ] 3,27, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,63-6,54), длительность бесплодия менее 3 лет (ОШ 1,99, 95% ДИ 1,02-3,89) и прегравидарная подготовка (ОШ 2,61, 95% ДИ 1,33-5,15). Наличие двусторонних эндометрионов яичников достоверно снижало шанс наступления беременности (ОШ 0,30, 95% ДИ 0,09-0,94). Наиболее эффективной в послеоперационном периоде была комбинация гестагенов и низкомолекулярных гепаринов.

Заключение. Лапароскопическое удаление эндометриоидных гетеротопий способствует преодолению эндометриоз-ассоциированного бесплодия у пациенток репродуктивного возраста. Наиболее значимыми предикторами наступления беременности после оперативного лечения являются возраст пациенток менее 32 лет, длительность бесплодия менее 3 лет, отсутствие двустороннего поражения яичников, назначение прегравидарной подготовки, которая должна быть направлена на адаптацию сосудистой системы матки к беременности.

Ключевые слова. *Эндометриоз, бесплодие, прегравидарная подготовка, беременность.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (4), 18-22.

Эндометриоз является одной из ведущих причин женского бесплодия. Механизмы, приводящие к снижению репродуктивного потенциала у пациенток с эндометриозом, остаются до конца не изученными. Известно, что бесплодие при эндометриозе возникает не только в результате нарушения топографии тазовых органов, но и вследствие негативного влияния эндометриоидных яичниковых псевдокист на овариальный резерв, а также локального воспаления в эндометриоидных гетеротопиях, оказывающего токсическое воздействие на гаметы, эмбрион и процесс имплантации [1,2].

Лечение эндометриоз-ассоциированного бесплодия заключается в лапароскопическом удалении эндометриоидных очагов, гормональной терапии, экстракорпоральном оплодотворении и комбинации этих методов [3]. Для прогнозирования наступления беременности после оперативного лечения эндометриоза рассчитывается индекс фертильности эндометриоза (EFI), предложенный G. Adamson в 2010 году [4]. EFIоценивает возраст, длительность бесплодия и предыдущие беременности, функциональную способность маточных труб, а также распространенность эндометриоза. Доказана целесообразность применения EFI для выделения пациенток, которым необходимо применение вспомогательных репродуктивных технологий сразу после операции [5]. Однако данный индекс не учитывает влияние объема оперативного вмешательства, а также послеоперационной гормональной терапии на прогноз самопроизвольного наступления беременности.

Целью исследования было изучение прогностических критериев наступления самопроизвольной беременности и определение факторов, способных улучшить репродуктивный потенциал пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Центра планирования и репродукции ДЗ г. Москвы и Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова. В исследование были включены 154 пациентки с бесплодием, обусловленным наружным генитальным эндометриозом, которым была выполнена лапароскопия с лечебно-диагностической целью. Критериями исключения были сочетанные формы бесплодия, эндометриоз с прорастанием слизистой оболочки прямой кишки, возраст старше 35 лет.

Лапароскопию проводили после детального клинико-лабораторного обследования, включавшего определение гормонального профиля, контроль овуляции, ультразвуковое исследование органов малого таза, обследование супруга. Во время лапароскопии у пациенток с эндометриодными кистами яичников производили резекцию яичников в пределах здоровой ткани. Для облегчения

Адрес: 199911 Москва, Ломоносовский проспект, д. 27, к. 1

papers4_Layout 1 11.09.18 9:11 Page 19

отделения стенки кисты от ткани яичника использовали аквадиссекцию, что позволяло уменьшить повреждение ткани вследствие более прицельной коагуляции кровоточащих мелких сосудов. Гемостаз осуществляли с помощью биполярной коагуляции. При наличии спаечного процесса одномоментно производился адгезиолизис. Поверхностные очаги эндометриоза коагулировали при помощи биполярной энергии, а при наличии инфильтративного поражения тазовой брюшины эти очаги иссекали. Если эндометриодные гетеротопии располагались в проекции мочеточника, производилась его диссекция на протяжении. При ретроцервикальном эндометриозе эндометриоидный инфильтрат, локализованный в Дугласовом пространстве, иссекался с мобилизацией прямой кишки; при прорастании эндометриоза в серозную оболочку прямой кишки производился "шейвинг". Для выявления "немых" очагов эндометриоза выполняли термопробу с помощью браншей биполярных щипцов.

В послеоперационном периоде 56 пациенткам проводили прегравидарную подготовку, направленную на снижение уровня эстрогенов/нормализацию гормонального фона, улучшение внутриматочной перфузии, развитие сосудистой сети матки, нормализацию показателей гемостаза. С целью снижения уровня эстрогенов назначали диеногест 2 мг/сут в непрерывном режиме в течение 4-6 месяцев (8 пациенток); основным показанием к назначению препарата был распространенный эндометриоз (n=8). Для коррекции недостаточности лютеиновой фазы у всех 56 пациенток применяли гестагены во вторую фазу менструального цикла (дидрогестерон 10 мг два раза в сутки или микронизированный прогестерон 200 мг/сут). У 8 женщин они были назначены после завершения курса приема диеногеста. Также всем пациенткам рекомендовали витаминотерапию (фолиевая кислота 400 мг/сут, омега 3 по 1 капсуле в день, убидекаренон 40 капель в сутки). При сопутствующих эндокринных заболеваниях лечение проводилось эндокринологом: 7 пациенткам с субклиническим гипотиреозом были назначены препараты левотироксина натрия или L-тироксина (50-75 мкг/сут), а у 3 женщин с гиперпролактинемией использовали бромокриптин или каберголин под контролем уровня пролактина до наступления беременности. С целью улучшения внутриматочного кровообращения у 15 женщин в течение 1-2 менструальных циклов применяли низкомолекулярные гепарины (НМГ) – надропарин кальция (0,3 мл/сут) или эноксапарин натрия (0,4 мл/сут) в течение 7–10 дней во второй фазе цикла с прекращением терапии на период менструации. Показанием к назначению НМГ были нарушения маточного кровотока по данным допплерометрии (дефицит кровоснабжения отдельных участков миометрия, наличие "аваскулярных" зон, отсутствие визуализации спиральных сосудов в эндометрии), гиперкоагуляция.

При отсутствии наступления беременности в течение 2-3 месяцев проводили повторное клинико-лабораторное обследование, которое включало исследование спермограммы супруга, оценку гормонального статуса, развернутой коагулограммы, ультразвуковое исследование органов малого таза (структура и размеры матки и яичников, состояние внутриматочного кровообращения).

Лечение продолжали в течение 4-6 месяцев до момента зачатия. При отсутствии беременности в течение года пациенткам рекомендовали консультацию в отделении ЭКО. У всех пациенток после наступления беременности лечение было продолжено в объеме поддерживающей терапии с использованием минимальных эффективных дозировок лекарственных средств.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью методов непараметрической статистики в программе MedCalc. Для оценки качественных признаков рассчитывали критерий согласия Пирсона (критерий χ^2) с поправкой Йетса на непрерывность. При сравнительном анализе препаратов в рамках прегравидарной подготовки в качестве метода оценки статистической достоверности полученных результатов в силу малых объемов выборок был выбран точный критерий Фишера. В качестве критического уровня значимости был принят $p<0,05$ (доверительный интервал 95%). Для определения порогового значения непрерывных данных был проведен ROC-анализ. Для выявления предикторов наступления беременности рассчитывали отношение шансов (ОШ). Достоверными принимали значения, если границы 95% доверительного интервала (ДИ) не пересекали значение 1,0.

Результаты

Пациентки были разделены на две группы. Первую составили 60 пациенток, у которых наступила беременность в течение 1 года после лапароскопии, вторую – 94 женщин, у которых беременность отсутствовала. Средний возраст пациенток первой группы составил 30,5±0,5 лет, длительность бесплодия на момент оперативного вмешательства – от 1 года до 7 лет (в среднем 2,9±0,3 года), в том числе менее 3 лет – у 29 (48,3%) женщин. У 40 (66,7%) пациенток имелось первичное бесплодие, у 20 (33,3%) – вторичное. Среди пациенток с вторичным бесплодием у 12 (20,0%) в анамнезе были своевременные роды, у 12 (20,0%) – искусственный аборт.

Интраоперационно наружный генитальный эндометриоз 1-2 стадии был выявлен в 40 (66,7%) наблюдениях, 3-4 стадии – в 20 (33,3%). Во время лапароскопии у всех пациенток была выполнена деструкция очагов эндометриоза, у 20 (33,3%) – иссечение эндометриоидных гетеротопий, в том числе у 12 (20,0%) – ретроцервикального эндометриоза, у 27 (45,0%) – цистэктомия или резекция яичника по поводу эндометриоидной кисты (у 23 – односторонняя, у 4 – двусторонняя). Прегравидарная подготовка после операции была проведена 30 (50,0%) пациенткам первой группы. У 12 женщин она включала в себя антикоагулянты. У 56 (93,3%) женщин беременность протекала без осложнений, у 4 (6,7%) пациенток в различные сроки гестации отмечались признаки угрозы прерывания беременности. Беременность была прервана на ранних сроках гестации у 2 пациенток, которым не проводилась прегравидарная подготовки. У 58 из 60 пациенток произошли своевременные роды.

Средний возраст пациенток второй группы составил 32,1±0,4 лет и достоверно превышал таковой женщин первой группы ($p<0,05$). Проведенный ROC-анализ показал, что шанс наступления беременности снижается у пациенток старше 32 лет (AUC=0,65). Длительность бесплодия составила 3,6±0,3 лет (от 1 года до 12 лет). Доля женщин, у которых длительность бесплодия была ≤3 лет, во второй группе оказалась достоверно меньше (31,9%), чем в первой (48,3%). Первичное бесплодие было диагностировано у 66 (70,2%) женщин второй группы, вторичное – у 28 (29,8%). У пациенток с вторичным бесплодием роды в анамнезе были у 12

papers4_Layout 1 11.09.18 9:11 Page 20

ТАБЛИЦА 1. Предикторы наступления беременности после оперативного лечения бесплодия, ассоциированного с наружным генитальным эндометриозом

Предикторы	ОШ	95% ДИ	p
Возраст менее 32 лет	3,27	1,63-6,54	<0,05
Первичное бесплодие	0,85	0,42-1,70	>0,05
Роды в анамнезе	1,71	0,71-4,10	>0,05
Длительность бесплодия менее 3 лет	1,99	1,02-3,89	<0,05
Эндометриоз 3-4 степени	1,07	0,53-2,13	>0,05
Эндометриоидные кисты яичников (одно- или двусторонние)	1,15	0,60-2,22	>0,05
Двусторонние эндометриоидные кисты яичников	0,30	0,09-0,94	<0,05
Наличие ретроцервикального эндометриоза	0,65	0,30-1,42	>0,05
Иссечение эндометриоидных гетеротопий	0,92	0,47-1,83	<0,05
Проведение прегравидарной подготовки	2,61	1,33-5,15	<0,05

(12,8%), аборты – у 25 (26,6%). Частота первичного и вторичного бесплодия у пациенток двух групп достоверно не различалась.

Интраоперационно эндометриоз 1-2 стадии был диагностирован у 64 (68,1%) пациенток второй группы, 3-4 стадии – у 30 (31,9%). Ретро цервикальный эндометриоз выявлен у 26 (27,7%) женщин. Распределение пациенток по стадиям заболевания было примерно одинаковым в двух группах. Коагуляция очагов эндометриоза была выполнена 61 (64,9%) пациентке второй группы, коагуляция и иссечение эндометриоидных гетеротопий – 33 (35,1%), цистэктомия/резекция яичников – 39 (41,5%). Достоверные различия (p<0,05) при анализе объемов выполненного оперативного вмешательства были выявлены только в частоте двусторонней резекции яичников: 6,7% и 19,1% в первой и второй группах, соответственно. Прегравидарная подготовка была назначена 26 (27,7%) пациенткам второй группы, т.е. достоверно реже, чем в первой группе (p<0,05). Существенные различия между двумя группами были выявлены и в компонентах прегравидарной подготовки. У пациенток второй группы лечение чаще начинали с приема диеногеста (n=8) и значительно реже назначали НМГ (n=3).

На втором этапе исследования были установлены следующие значимые предикторы наступления беременности после оперативного лечения бесплодия, обусловленного наружным генитальным эндометриозом: возраст пациенток, длительность бесплодия менее 3 лет, двусторонние эндометриодные кисты яичников, проведение прегравидарной подготовки после операции (табл. 1). Одним из ключевых факторов, способствовавших наступлению беременности, было дополнение хирургического этапа назначением прегравидарной подготовки (ОШ 2,61, ДИ 95% 1,33-5,15).

В связи с этим третий этап исследования был посвящен оценке эффективности прегравидарной подготовки после оперативного лечения эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Прегравидарная подготовка проводилась 56 пациенткам, в то время как 98 женщин не получали медикаментозную терапию после операции. Статистически значимых различий в возрасте, длительности бесплодия, акушерском анамнезе и объеме оперативного вмешательства между этими двумя группами выявлено не было (табл. 2). Во время лапароскопии эндометриоз 1-2 стадии был диагностирован у 44 (78,6%) пациенток, которым проводилась прегравидарная подготовка, и у 68 (69,4%) женщин, которым ее не назначали. Частота наступления беременности была выше у пациенток с прегравидарной подготовкой (53,6% против 30,6%, p<0,05). Наиболее эффективной была комбинация гестагенов и НМГ: беременность в течение 1 года после операции наступила у 12 (80,0%) из 15 женщин, получавших НМГ, и у 18 (43,9%) из 41 пациентки, которые не получали антикоагулянты (p<0,05).

Обсуждение

В ходе данного исследования установлено, что шанс наступления беременности значительно выше у пациенток моложе 32 лет (ОШ 3,27, 95% ДИ 1,63-6,54). Во многих исследованиях сообщается, что даже при эндометриозе легкой степени наблюдаются более высокая частота апоптоза гранулезных клеток и нарушение процессов фолликулогенеза и овуляции, которые более выражены в позднем репродуктивном возрасте [7,8]. В связи с этим после 35 лет пациенткам с бесплодием и эндометриозом рекомендовано проведение вспомогательных репродуктивных технологий. С возрастом пациенток тесно связана и длительность бесплодия. Наше исследование подтвердило, что при сроке инфертильности менее 3 лет шанс наступления беременности выше (ОШ 1,99, 95% ДИ 1,02-3,89). G. Adamson при

ТАБЛИЦА 2. Клиническая характеристика пациенток, получавших и не получавших прегравидарную подготовку, n (%)

Параметры	Пациентки с прегравидарной подготовкой (n = 56)	Пациентки без прегравидарной подготовки (n= 98)	p
Возраст менее 32 лет	35 (62,5)	61 (62,2)	>0,05
Первичное бесплодие	39 (69,6)	67 (68,4)	>0,05
Длительность бесплодия менее 3 лет	26 (46,4)	36 (36,7)	>0,05
Роды в анамнезе	5 (8,9)	11 (11,2)	>0,05
Эндометриоз 1-2 стадии	44 (78,6)	68 (69,4)	>0,05
Эндометриоз 3-4 стадии	12 (21,4)	30 (30,6)	>0,05
Односторонние эндометриоидные кисты яичников	20 (35,7)	30 (30,6)	>0,05
Двусторонние эндометриоидные кисты яичников	9 (16,1)	13 (13,3)	>0,05
Коагуляция очагов эндометриоза	32 (67,9)	73 (74,5)	>0,05
Иссечение очагов эндометриоза	18 (32,1)	25 (25,5)	>0,05
Наступление беременности	30 (53,6)	30 (30,6)	<0,05

papers4_Layout 1 11.09.18 9:11 Page 21

расчете EFI также учитывал длительность бесплодия: прогностически неблагоприятной была длительность бесплодия более 3 лет [4].

Мы не выявили достоверных различий в частоте наступления беременности у пациенток с 1-2 и 3-4 стадиями эндометриоза (ОШ 1,07, 95% ДИ 0,53-2,13), что согласуется с результатами других исследований, в которых отмечена ограниченная прогностическая ценность классификации эндометриоза в отношении наступления беременности [9,10].

Распространенность эндометриоидных кист яичников, ретроцервикального эндометриоза была примерно одинаковой в двух группах пациенток. Однако наличие двусторонних эндометриом яичников достоверно снижало шанс наступления беременности (ОШ 0,30, 95% ДИ 0,09-0,94). При сравнении объема выполненной операции у пациенток двух групп нами не было выявлено значимых различий. Беременность с равной вероятностью наступала как после коагуляции, так и иссечения эндометриоидных гетеротопий (ОШ 0,92, 95% ДИ 0,47-1,83).

Вопрос о проведении лапароскопии у пациенток с бесплодием, ассоциированным с эндометриозом, является спорным. В обзоре ESCHRE указано, что частота наступления беременности после ЭКО не увеличивается после хирургического удаления эндометриоидных кист диаметром менее 3 см [11]. Однако эти данные касаются только шанса наступления беременности в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий и не включают пациенток, у которых беременность наступила самопроизвольно. В то же время другими исследователями показано, что шанс наступления самопроизвольной беременности увеличивается после коагуляции эндометриодных гетеротопий при малых формах эндометриоза и оперативного лечения эндометриоидных кист [12]. Известно, что наличие эндометриоидных гетеротопий на тазовой брюшине приводит к нарушению гомеостаза в брюшной полости, а именно – к избыточной продукции перитонеальной жидкости, изменению ее состава и повышенной секреции в ней провоспалительных цитокинов и факторов роста [13,14,15]. Тщательная элиминация всех очагов эндометриоза нивелирует эти эффекты, что способствует преодолению бесплодия у молодых пациенток. Соответственно можно предположить, что эффективность лечения бесплодия у пациенток с наружным генитальным эндометриозом во многом зависит от адекватности проведенного хирургического лечения и квалификации хирурга [16,17].

На сегодняшний день накоплен большой опыт гормональной терапии эндометриоза, основной целью которой является уменьшение секреции эстрадиола яичниками вследствие временного угнетения их циклической функции. В последние годы одним из наиболее приемлемых средств для гормонотерапии эндометриоза считают диеногест в виду его хорошей переносимости и отсутствия серьезных побочных эффектов [3]. Однако мы не выявили существенного преимущества данной терапии. Возможно, это связано с тем, что эффективность диеногеста для преодоления бесплодия особенно высока в случае, если эндометриоидные разрастания не были максимально удалены во время лапароскопии в связи с высоким риском осложнений (например, в проекции мочеточников, параректальной области) [3]. В нашем исследовании во время операции производилось не только коагуляция, но и иссечение эндометриоидных гетеротопий, в том числе с диссекцией мочеточников и шейвингом прямой кишки, что, по-видимому, и определило успешность лечения бесплодия. Ограничением нашей работы является небольшое количество наблюдений приема диеногеста, что не позволяет нам сделать вывод о его эффективности.

Помимо лекарственных средств, снижающих секрецию эстрадиола, мы назначали препараты для улучшения имплантационных свойств эндометрия. Доказана высокая эффективность данной терапии у пациенток с невынашиванием беременности, поздними акушерскими осложнениями, бесплодием неясного происхождения [18-20]. Однако сведения о необходимости проведения прегравидарной подготовки у пациенток с эндометриозом и бесплодием крайне ограничены. В ряде исследований сообщается о нарушениях в ткани эндометрия пациенток с эндометриозом экспрессии факторов, определяющих имплантационную готовность эндометрия: интегрина $\alpha v\beta 3$, гликоделина А, остеопонтина, рецептора 3 лизофосфатидной кислоты и HOXA10 [21-25]. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о нарушении кровотока в маточных артериях у пациенток с эндометриоидными кистами [26] и маркерами эндотелиальной дисфункции [27].

В нашем исследовании была показана высокая эффективность антикоагулянтной терапии в комплексе прегравидарной подготовки у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием. Механизм влияния НМГ на процесс имплантации до настоящего времени остается неизученным. Известно, что кроме антикоагулянтного действия НМГ способны снижать децидуальную экспрессию Е-кадгерина, что потенциально поддерживает дифференцировку внеклеточного трофобласта [28], подавляют активность провоспалительных цитокинов и систему комплемента, что оказывает протективное действие на синцитиотрофобласт [29], индуцируют экспрессию металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9 трофобластом с сопутствующим снижением экспрессии тканевых ингибиторов металлопротеиназ для успешной инвазии трофобласта [30]. По-видимому, снижение внутриматочной перфузии, поражение эндотелия на фоне эндометриоза, дисбаланс в системе коагуляционного гемостаза вследствие применения гормональных средств предопределяют неспособность сосудистой системы матки адаптироваться к имплантации плодного яйца. Назначение препаратов, улучшающих реологические свойства крови, нивелирует тромбофилические эффекты гормональной терапии, способствует нормализации микроциркуляции эндометрия и восстановлению естественной фертильности.

papers4_Layout 1 11.09.18 9:11 Page 22

Заключение

Таким образом, лапароскопическое удаление эндометриоидных гетеротопий способствует преодолению эндометриоз-ассоциированного бесплодия у пациенток репродуктивного возраста. Наиболее значимыми предикторами наступления беременности после оперативного лечения бесплодия, обусловленного наружным генитальным эндометриозом, являются возраст пациенток менее 32 лет, длительность бесплодия менее 3 лет, отсутствие двустороннего поражения яичников, назначение прегравидарной подготовки после операции. Медикаментозная коррекция должна подбираться по индивидуально составленной программе с учетом возраста пациенток, показателей овариального резерва, распространенности эндометриоза, выявленных сопутствующих гормональных отклонений и тромбофилических состояний. Эта программа обязательно должна включать терапию, направленную на адаптацию сосудистой системы матки к беременности.

Работа выполнена в рамках гранта РФФИ №18-015-00234 А.

1. Akande VA, Hunt LP, Cahill DJ, Jenkins JM. Differences in time to natural conception between women with unexplained infertility and infertile women with minor endometriosis. Hum Reprod 2004;19(1):96-103.
2. Benaglia L. Pregnancy outcome in women with endometriosis achieving pregnancy with IVF. Hum Reprod 2016;31(12):2730-6.
3. Попов А.А., Федоров А.А., Мананникова Т.Н. и др. Комбинированное лечение (лапароскопия + диеногест) эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Проблемы репродукции 2016;22(4):76-80.
4. Adamson GD. Endometriosis Fertility Index: is it better than the present staging systems? Curr Opin Obstetr Gynecol 2013;25(3):186-92.
5. Cahill DJ. What is the optimal medical management of infertility and minor endometriosis? Analysis and future prospects. Hum Reprod 2002;17(5):1135-40.
6. Tomassetti C, Geysenbergh B, Meuleman C, et al. External validation of the endometriosis fertility index (EFI) staging system for predicting non-ART pregnancy after endometriosis surgery. Hum Reprod 2013;28:1280–8.
7. Mio Y, Toda T, Harada T, Terakawa N. Luteinized unruptured follicle in the early stages of endometriosis as a cause of unex-plained infertility. Am J Obstet Gynecol 1992;167:271–3.
8. Toya M, Saito H, Ohta N, et al. Moderate and severe endometriosis is associated with alterations in the cell cycle of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. Fertil Steril 2000;73:344–50.
9. Canis M, Donnez JG, Guzick DS, et al. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril 1997;67:1817–2150.
10. Fujishita A, Khan KN, Masuzaki H, et al. Influence of pelvic endometriosis and ovarian endometrioma on fertility. Gynecol Obstet Invest 2002;53(suppl.1):40–5.
11. Canis M, Pouly JL, Taumbarro S, et al. Ovarian response during IVF – embryo transfer cycles after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts of >3 sm. in diameter. Hum Reprod 2001;16:2583-6.
12. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, et al. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. Hum Reprod 2006; 21:2679–85.
13. Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. Fertil Steril 2001;76:1–10.
14. Oral E, Arici A, Olive DL, Huszar G. Peritoneal fluid from women with moderate or severe endometriosis inhibits spermmotility: the role of seminal fluid components. Fertil Steril 1996;66:787–92.
15. Shifren JL, Tseng JF, Zaloudek CJ, et al. Ovarian steroid regulation of vascular endo-thelial growthfactor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:3112–18.
16. Гаврикова П.А., Щербакова Л.Н., Куприян А.А. Хирургическое лечение и прегравидарная подготовка пациенток с бесплодием, обусловленным наружним генитальным эндометриозом. Материалы XII Международного конгресса по репродуктивной медицине, 2018; 541-9.
17. Harb HM, Gallos ID, Chu J, et al. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematicreview and meta-analysis. BJOG 2013;120:1308–20.
18. Ларина Е.Б., Лозинская Д.Б., Бугеренко Е.Ю., Панина О.Б. Использование низкомолекулярных гепаринов в профилактике плацентарной недостаточности. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2016;13(5):32-7.
19. Бугеренко К.А., Щербакова Л.Н., Бугеренко А.Е. и др. Бесплодие. Эффек - тивность хирургического лечения. Врач 2017;8:29-31.
20. Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю., Панина О.Б., Клименко П.А. Нарушения внутриматочного кровообращения и их прегравидарная коррекция у пациенток с тяжелым гестозом в анамнезе. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2010;3:5-10.
21. Revel A. Defective endometrial receptivity. Fertil Steril 2012;97:1028–32.
22. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. Endocrinology 2003;144:2870–81.
23. Cakmak H, Taylor HS. Molecular mechanisms of treatment resistance in endometri-osis: the role of progesterone-hoxgene interactions. Semin Reprod Med 2010;28:69–74.
24. Franasiak JM, Holoch KJ, Yuan L, Schammel DP, Young SL, Lessey BA. Prospective assessment of midsecretory endometrial leukemia inhibitor factor expression ver-susamb3 testing in women with unexplained infertility. Fertil Steril 2014;101:1724–1731.
25. Wei Q, St Clair JB, Fu T, et al. Reduced expression of biomarkers associated with the implantation window in women with endometriosis Fertil Steril 2009; 91:1686–91.
26. Porpora MG, Tomao F, Manganaro L, et al. Impaired uterine artery flow associated with the presence of ovarian endometrioma: preliminary results of a prospective study J Ovarian Res 2014;7:1.
27. Santoro L, D'Onofrio F, Campo S, et al. Regression of endothelial dysfunction in pa-tients with endometriosis after surgical treatment: a 2-year follow-up study. Hum Re-Prod 2014;29(6):1205-10.
28. Quenby S, Mountfield S, Cartwright JE, et al. Effects of low-molecular-weight and unfractionated heparin on trophoblast function. Obstet Gynecol 2004;104: 354–61.
29. Matthiesen L, Kalkunte S, Sharma S. Multiple pregnancy failures: an immunological paradigm. Am J Reprod Immunol 2012;67(4):334-40.
30. Zhao MR, Qiu W, Li YX, et al. Dual effect of transforming growth factor beta1 on cell adhesion and invasion in human placenta trophoblast cells. Reproduction 2006;132(2):333–41.

Reproductive potential regaining in patients with endometriosis-associated infertility

L.N. Shcherbakova, P.A. Gavrikova, A.A. Kupriyan, A.E. Bugerenko, O.B. Panina

Aim. To evaluate the predictors of spontaneous pregnancy and to define factors that can improve the reproductive potential of patients with endometriosis-associated infertility.

Material and methods. We studied 154 patients with infertility caused by external genital endometriosis, who underwent laparoscopic surgery. After surgery, 56 patients were treated with dienogest to reduce the level of estrogen (n=8), dydrogesterone to correct luteal phase deficiency (n=56) and low-molecular-weight heparins in order to improve uterine blood flow (n=15).

Results. Sixty patients have become pregnant within one year after surgery. The chance of spontaneous pregnancy was higher in patients younger than 32 years (odds ratio [OR] 3.27, 95% confidence interval [CI] 1.63-6.54) and with duration of infertility less than 3 years (OR 1.99, 95% CI 1.02-3.89) and lower in patients with bilateral ovarian endometriomas (OR 0.30, 95% CI 0.09-0.94). The chance of pregnancy did not depend on the stage of endometriosis (1-2 stage vs. 3-4 stage: OR 1.07, 95% CI 0.53-2.13). The extent of surgery was similar in patients who have got and have not got pregnant. Drug therapy after surgery was associated with an increased probability of pregnancy (OR 2.61, 95% CI 1.33-5.15). A combination of gestagens and low-molecular-weight heparins seemed to be the most effective regimen of treatment.

Conclusion. Laparoscopic removal of endometrioid heterotopies is an effective treatment of endometriosis-associated infertility in patients of reproductive age. The significant predictors of spontaneous pregnancy after surgery were age <32 years, duration of infertility <3 years, the absence of bilateral ovarian endometriomas, and drug therapy aimed at adaptation of the vascular system of the uterus for pregnancy.

Key words. *Endometriosis, infertility, pregnancy.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (4), 18-22.

papers4_Layout 1 11.09.18 9:11 Page 24

Терапия липидснижающими препаратами у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в реальной клинической практике

В.А. Корнева, Т.Ю. Кузнецова

Кафедра факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии, медицинский институт, ПетрГУ, Петрозаводск

Цель. Оценить эффективность гиполипидемической терапии статинами у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (СГХС) в клинической практике.

Материал и методы. Анализировали данные пациентов в возрасте старше 18 лет с гетерозиготной СГХС из Карельского регистра. СГХС диагностировали на основании критериев Dutch Lipid Clinic Network. Диагноз СГХС считали "определенным", если общее количество баллов превышало 8, "вероятным", если количество баллов составляло 6—8, и "возможным", если оно составляло 3—5. Высокими дозами статинов считали 40-80 мг аторвастатина и 20-40 мг розувастатина, средними — 10-15 мг розувастатина и 20-30 мг аторвастатина, низкими — 10 мг аторвастатина, 5 мг розувастатина и 20-40 мг симвастатина.

Результаты. В исследование были включены 191 пациент, в том числе 75 мужчин, в возрасте 50,0±1,1 лет с гетерозиготной СГХС. 124 (64,9%) пациента получали статины, в том числе 31 (25,0% от числа больных, принимавших эти препараты) — в высоких дозах, 25 (20,1%) — в средних и 68 (54,8%) — в низких. Даже у пациентов с СГХС, получавших высокие и средние дозы статинов, целевые уровни ХС ЛНП были достигнуты только в 19,4-20,0% случаев.

Заключение. В обычной клинической практике терапия статинами, даже в высоких дозах, у пациентов с СГХС редко позволяет достичь целевых показателей липидного спектра крови, что обосновывает применение гипохолестеринемических препаратов с другим механизмом действия, в частности ингибиторов PCSK9.

Ключевые слова. *Семейная гиперхолестеринемия, гиполипидемическая терапия, сердечно-сосудистый риск, ингибиторы PCSK9.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (4), 24-28.

Гиперхолестеринемия является одним из недооцененных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в России, в том числе за счет моногенной семейной гиперхолестеринемии (СГХС). СГХС, характеризующаяся повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), является самой распространенной генетической причиной раннего развития инфаркта миокарда и стенокардии [1-3]. От потенциально предотвратимых сердечных приступов ежегодно в мире погибают около 200 тыс больных с СГХС, а своевременно начатая гиполипидемическая терапия значительно продлевает жизнь таких пациентов [3-5].

Уровень ХС ЛНП в крови зависит от структуры и функции рецепторов ЛНП. ХС ЛНП удаляется из кровотока рецептор-опосредованным путем, а экспрессия новых рецепторов регулируется внутриклеточным содержанием холестерина по механизму отрицательной обратной связи. Фермент, регулирующий разрушение рецепторов — протеин конвертаза, относится к семейству сериновых протеаз и получил название пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9). PCSK9 синтезируется в печени, секретируется в кровоток и далее образует комплекс с рецептором ЛНП на поверхности гепатоцита. После образования комплекса рецептора с ХС ЛНП и попадания его в клетку PCSK9 способствует разрушению рецептора. Синтез PCSK9 и рецепторов регулируется механизмами, которые пересекаются между собой, что может снижать эффективность статинов [6-8]. Понимание механизмов регуляции функции рецепторов ЛНП привело к созданию новых гиполипидемических препаратов, которые представляют собой моноклональные антитела, ингибирующие PCSK9. Подобные препараты снижают уровни ХС ЛНП на 50-70% независимо от наличия фоновой гиполипидемической терапии. Фармакологический контроль уровня PCSK9 "выключает" проконвертазу из процесса регуляции метаболизма ХС ЛНП и способствует дополнительному снижению уровня ХС ЛНП [9-11]. Высокая эффективность ингибиторов PCSK9, в том числе эволокумаба и алирокумаба, установлена в рандомизированных клинических исследованиях [11-15]. Эти препараты снижают уровни ХС ЛНП у всех пациентов, экспрессирующих ЛНП-рецепторы в печени, в том числе с гетерозиготной СГХС [16]. Ингибиторы PCSK9 применяют у больных, у которых терапия статинами в максимальных переносимых дозах не обеспечивает достижение целевых уровней ХС ЛНП

Целью исследования было проанализировать эффективность гиполипидемической терапии статинами у пациентов с гетерозиготной СГХС в реальной клинической практике.

Материал и методы

Для оценки эффективности гиполипидемической терапии статинами анализировали данные пациентов в возрасте

Адрес: 185000, г.Петрозаводск, пр. Ленина, 33.

papers4_Layout 1 11.09.18 9:11 Page 25

старше 18 лет с гетерозиготной СГХС из Карельского регистра. СГХС диагностировали на основании критериев Dutch Lipid Clinic Network (DLCN, Нидерланды). Диагноз СГХС считали "определенным", если общее количество баллов превышало 8, "вероятным", если количество баллов составляло 6–8, и "возможным", если оно составляло 3–5.

Высокими дозами статинов считали 40-80 мг/сут аторвастатина и 20-40 мг/сут розувастатина, средними дозами – 10-15 мг/сут розувастатина и 20-30 мг/сут аторвастатина, низкими дозами – 10 мг/сут аторвастатина, 5 мг/сут розувастатина и 20-40 мг/сут симвастатина.

Целевыми показателями липидного обмена считали уровень ХС ЛНП <1,8 ммоль/л, если пациент относился к группе очень высокого риска, и ХС ЛНП <2,6 ммоль/л, если пациент относился к группе высокого риска [16].

Для оценки приверженности пациентов к лечению использовали опросник Мориски-Грина [17]. Привер - женными считали пациентов, ответивших на нижеследующие вопросы "нет" более 3 раз (набравшие более 3 баллов):

1. Забывали ли Вы когда-либо принимать препараты? (нет/да).
2. Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств? (нет/да).
3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо? (нет/да).
4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием? (нет/да).

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хель син - ской декларации.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты

В исследование были включены 191 пациент, в том числе 75 мужчин, в среднем возрасте 50,0±1,1 лет с гетерозиготной СГХС. У 89 больных была диагностирована определенная СГХС, у 87 – вероятная, у 15 – возможная. У 109 пациентов был выполнен генетический анализ на базе ИЭМ г. Санкт-Петербурга (д.б.н. М.Ю. Мандельштам). Частота мутаций рецептора ЛНП у пациентов с определенной СГХС в Карелии составила 42,3%. Они характеризовались разнообразием, уникальностью и отсутствием эффекта основателя. Мутация *R3500Q* гена APOB не характерна для жителей Карелии, установлена низкая частота мутации *FH – North Karelia* (1:100). Были выявлены следующие новые мутации в рецепторе ЛНП: *c.192del10/ins8 (p. (Ser65Glyfs*64), FsS44:D108X); c.195–196insT (p. (Val66Cysfs*64), FsV45: D108X); p. (Ser206Arg) (p.S185R, p.S206R); p. (Ser447Cys) (p. S426C, p.S447C); c.1686del8/ins (p. (Trp562Cysfs*5); FsW541:L547X; c.1686_1693delinsT); 2191delG (p. (Val731 Serfs*6), FsV710:V715X); c.313+2T>G; p.(Cys82Ser)(p.C82S, p.C61S); (p.(Trp620Ser), p.W620S , p.W599S).*

124 (64,9%) пациента получали статины, в том числе 31 (25,0% от числа больных, принимавших эти препараты) – в высоких дозах, 25 (20,1%) – в средних дозах и 68 (54,8%) – в низких дозах. Высокие дозы статинов применяли у 20 (22,5%) из 89 больных с определенной СГХС, 10 (11,5%) из 87 пациентов с вероятной СГХС и 1 (6,7%) из 15 пациентов возможной СГХС.

Даже у пациентов с СГХС, которым назначали высокие и средние дозы статинов, целевые уровни ХС ЛНП были достигнуты только в 19,4-20,0% случаев (табл. 1). Сопоставимость гиполипидемических эффектов высоких и средних доз статинов объяснялась тем, что у больных, которым эти препараты назначали в средних дозах, исходные уровни ХС ЛНП были ниже, а приверженность к лечению оказалась выше, чем у пациентов, принимавших высокие дозы (88% и 77%, соответственно). Ни один пациент с вероятной СГХС не достиг целевого уровня ХС ЛНП при лечении статинами, что было связано с отказом от их приема у пациентов молодого возраста и женщин с планируемой беременностью и приемом преимущественно низких доз препаратов. Уровень ХС ЛНП снизился по крайней мере на 50% у 18,8% пациентов этой группы (рис. 1). Среди пациентов с возможной СГХС целевой уровень ХС ЛНП был достигнут в 12,5% случаев, а среди пациентов с определенной СГХС – в 22,6%. У 66,0% больных с определенной СГХС удалось снизить уровень ХС ЛНП на 50%. Именно пациенты с определенной СГХС характеризовались наибольшей приверженностью к терапии и чаще получали высокие дозы статинов.

У одной пациентки, не ответившей на прием статинов в высоких дозах, для лечения СГХС был использован ингибитор PCSK9 алирокумаб (Пралуэнт).

Пациентка, 36 лет, в течение 5 лет наблюдается с диагнозом: гетерозиготная СГХС, определенная форма, мутация 9-го экзона рецептора ЛНП *c.1327 T>C (W443R[W422R])*, описанная нами впервые ранее [18]. При первичном обращении были выявлены выраженные нарушения липидного спектра крови: общий холестерин сыворотки (ОХС) – 9,5-11 ммоль/л, ХС ЛНП – 7,0 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) – 3,0 ммоль/л, триглицериды (ТГ) – 2,3 ммоль/л, липопротеин (а) – 0,08 г/л. Глюкоза – 4,1 ммоль/л, общий билирубин – 12 мкмоль/л, АЛТ – 23 МЕ/л, АСТ – 27 МЕ/л. При осмотре определялись ксантелазмы век. Липоидной дуги роговицы, ксантом сухожилий не выявлено. Индекс массы тела 27 кг/м ^{2}. Клинических проявлений ИБС нет. Данных за вторич-

ТАБЛИЦА 1. Характеристика пациентов, получающие различные дозы статинов

Показатель	Всего	Не принимали статины	Принимали статины	Высокие дозы	Средние дозы	Низкие дозы
n (%)	191 (100)	67 (35,1)	124 (64,9)	31 (16,2)	25 (13,1)	68 (35,6)
Мужчины, n (%)	75 (39,3)	31 (46,3)	44 (35,5)	9 (29,0)	10 (40,0)	25 (36,8)
Возраст, лет	50,0±1,1	41,9±1,9	54,8±2,0	54,6±2,0	56,7±2,6	54,2±1,8
ОХС, ммоль/л	9,4±0,1	8,9±0,2	9,7±0,3	10,2±0,3	9,9±0,4	9,4±0,2
ЛНП, ммоль/л	6,7±0,1	6,2±0,2	7,0±0,2	7,4±0,3	6,8±0,3	6,8±0,2
Достижение целевых уровней ХС ЛНП, n (%)	18 (9,4)	0 (0,0)	18 (14,5)	6 (19,4)	5 (20,0)	7 (10,3)
Снижение исходного ХС ЛНП на 50%, n (%)	64 (33,5)	0 (0,0)	64 (51,6)	20 (64,5)	15 (60,0)	29 (42,6)

papers4_Layout 1 11.09.18 9:11 Page 26

Рис. 1. Частота (%) достижения целевых показателей ХС ЛНП у пациентов с СГХС

ную гиперлипидемию не выявлено. АД нормальное. Не курит.

На рис. 2 представлена родословная пациентки. Отец умер от острого инфаркта миокарда в возрасте 64 лет, у матери, страдающей стенокардией II функционального класса с 52-летнего возраста, отмечается повышение уровня общего ХС до 10-12 ммоль/л. Выраженная дислипидемия выявлена также у бабушки, дяди пациентки и 4-летнего сына. У брата пациентки дислипидемии и мутации рецептора ЛНП обнаружено не было (табл. 2).

Пациентке проводилась гиполипидемическая терапия розувастатином в дозе 40 мг/сут, которая привела к снижению уровней ОХС до 6,6 ммоль/л, ХС ЛНП – 4,1 ммоль/л и ТГ – 2,2 ммоль/л. Лечение розувастатином сопровождалось болями в мышцах нижних конечностей, поэтому его доза была снижена до 20 мг/сут, а к терапии добавлен эзетимиб в дозе 10 мг/сут. Тем не менее, комбинированная терапия оказалась недостаточно эффективной (табл. 3). В связи с этим был назначен алирокумаб в стартовой дозе 75 мг подкожно 1 раз в 2 недели в сочетании с розувастатином 20 мг/сут. После 3 инъекций препарата через 8 недель уровень ОХС снизился до 5,3 ммоль/л, ХС ЛНП – до 2,7 ммоль/л, ТГ – до 1,2 ммоль/л. Активность аминотрансфераз, сывороточные уровни мочевины и креатинина остаются нормальными (табл. 3).

Обсуждение

По данным нашего исследования, только у 22,6% пациентов с определенной СГХС удалось достичь целевых показателей липидного спектра крови на терапии статинами. Результаты ряда исследований также указывают на крайне неудовлетворительные результаты лечения пациентов с СГХС [19-22]. Следует отметить, что в рекомендациях Национального общества атеросклероза указаны более низкие целевые уровни ХС ЛНП для пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска (менее 1,5 ммоль/л). По нашим данным, такой уровень ХС ЛНП был достигнут только у 5,7% пациентов с определенной СГХС. Причинами таких результатов являются не только низкая приверженность пациентов к проводимой терапии, но и недостаточная эффективность статинов у пациентов с СГХС.

Важное значение в начале лечения пациентов с тяжелыми нарушениями липидного обмена имеет стратификация риска, в зависимости от которого определяют целевые уровни ХС ЛНП. Пациенты с СГХС относятся к категориям высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска при наличии сердечно-сосудистых заболеваний или стенозирующего (более 50%) атеросклероза любой локализации, а также сахарного диабета с поражением органов-мишеней, хронической болезни почек (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м^2) или 10-летнего риска смерти от сердечно-сосудистого заболевания (индекс SCORE) >10%. У пациентов очень высокого риска целевой уровень ЛНП составляет <1,5 ммоль/л, в то время как у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (вероятный или установленный диагноз семейной гиперхолестеринемии при отсутствии ИБС и других проявлений атеросклероза, сахарного диабета и хронической болезни почек) – <2,5 ммоль/л [23].

Одной из причин недостижения целевых показателей липидного спектра у пациентов с СГХС являются высокие уровни ОХС и ХС ЛНП, существующие с рождения. Было показано, что 27% пациентов с СГХС, принимающих максимальные дозы липидснижающих препаратов, не достигают целевого уровня ХС ЛНП [24]. Добавление эзетимиба приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛНП на 14-20% [25]. Однако наиболее мощной следует считать комбинацию статинов с ингибиторами PCSK9 [26]. Преодоление барьеров в лечении статинами – важный резерв в снижении остаточного риска развития сердечно-сосудистых забо-

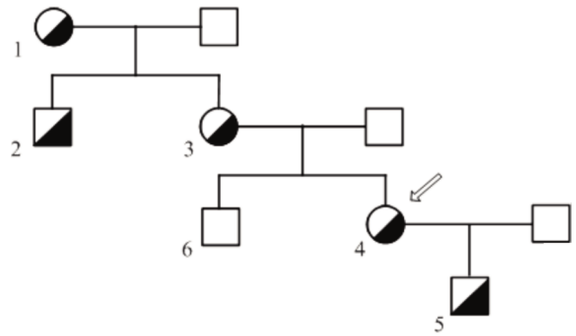

Рис. 2. Родословная семьи с мутацией *c.1327 T>C (W443R [W422R])* **в гене рецептора ЛНП.** Пробанд указан стрелкой. Наполовину закрашенные символы - носители мутации

ТАБЛИЦА 2. Показатели липидов сыворотки (ммоль/л) у носителей мутации (1-5) и здорового род ственника (6)

Номер пациента	Возраст, лет	ОХС	ТГ	ЛВП	ЛНП
4	31	9,5	2,3	3,0	7,0
1	81	12,0	1,3	1,2	10,0
2	51	7,4	1,7	1,3	4,2
3	53	12,4	1,3	1,3	8,4
5	4	7,7	5,8	1,1	2,6
6	27	4,2	0,7	1,4	2,4

Примечание: номера пациентов, указанные в родословной. 4 - пробанд

papers4_Layout 1 11.09.18 9:11 Page 27

ТАБЛИЦА 3. Динамика показателей липидного спектра пациентки с СГХС на фоне гиполипидемической терапии

Показатели	Исходно	Розувастатин 40 мг	Розувастатин 20 мг	Розувастатин 20 мг + эзетимиб 10 мг	Розувастатин 20 мг + алирокумаб
ОХС, ммоль/л	9,5	6,6	7,6	6,4	5,3
ХС ЛНП, ммоль/л	7,0	4,1	5,4	4,5	2,7
ХС ЛВП, ммоль/л	3,0	2,8	1,7	2,5	2,0
ТГ, ммоль/л	2,3	2,2	2,1	1,9	1,2
АЛТ, МЕ/л	15	18	14	15	15
АСТ, МЕ/л	18	19	16	17	16
Креатинин, мкмоль/л	72	98	92	96	84
Глюкоза, ммоль/л	5,4	5,9	5,6	5,3	5,8

леваний у пациентов с СГХС [1,9,21].

Нами на клиническом примере продемонстрирован мощный гиполипидемический эффект комбинации статина и алирокумаба, который превосходил таковой розувастатина в высокой дозе и комбинации средней дозы статина и эзетимиба. Терапия розувастатином 20 мг/сут привела к снижению уровня ХС ЛНП на 22,8% от исходного, комбинация розувастатина 20 мг/сут и эзетемиба 10 мг/сут – на 35,8%, в то время как при лечении алирокумабом в дозе 75 мг и розувастатином 20 мг/сут уровень ХС ЛНП уже через 8 недель снизился на 61,4% по сравнению с исходным. Кроме того, на фоне терапии значимо снизился уровень триглицеридов (с 2,3 до 1,2 ммоль/л). Следует отметить, что уровни ХС ЛНП оценивали в начале терапии (8-я неделя). При необходимости доза препарата может быть увеличена до 150 мг. Переносимость алирокумаба была хорошей. Побочных эффектов зарегистрировано не было.

Выраженная гиполипидемическая эффективность алирокумаба установлена в нескольких крупных рандомизированных клинических исследованиях [14,27-29]. В исследовании ODYSSEY MONO сравнивали монотерапию алирокумабом в дозе 75/150 мг каждые 2 нед или эзетимибом в дозе 10 мг/сут у пациентов с гиперлипидемией (ХС ЛНП 2,6–4,9 ммоль/л) и умеренным риском сердечно-сосудистых осложнений, не принимавших статины в течение как минимум 4 недель. К 24-й неделе лечения алирокумаб по гиполипидемической эффективности на 37% превосходил эзетимиб ($p<0,0001$). Хотя достоверное снижение уровня ХС ЛНП в обеих группах было достигнуто уже через 4 недели, тем не менее, снижения его концентрации по крайней мере на 50% по сравнению с исходной удалось достичь только у 3% пациентов, получавших эззетимиб, и 58% пациентов группы алирокумаба ($p<0,0001$) [30].

В исследованиях ODYSSEY COMBO I, ODYSSEY COMBO II, ODYSSEY OPTION I и ODYSSEY OPTION II доказана высокая гиполипидемическая эффективность алирокумаба при его добавлении к высоким и средним дозам статинов. При изучении различных схем лечения у пациентов, не достигших целевых уровней показателей липидного обмена на терапии статинами, показано преимущество добавления к лечению инъекций алирокумаба перед присоединением эзетимиба или дальнейшим повышением дозы статинов. На фоне лечения алирокумабом достоверно возрастало число пациентов, у которых достигались целевые уровни ХС ЛНП (<2,5 ммоль/л для пациентов с высоким риском и <1,8 ммоль/л для пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений) [31].

Принципиально важны результаты исследования ODYSSEY LONG TERM, проходившего одновременно в 27 странах у 2341 пациента с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, получающих максимальные переносимые дозы статинов (± другая липидснижающая терапия) и не достигших целевого уровня ХС ЛНП (<1,8 ммоль/л). Лечение алирокумабом в дозе 150 мг 1 раз в 2 недели привело к достоверному снижению уровня ХС ЛНП на 61,0% от исходного, тогда как в группе плацебо этот показатель увеличился на 0,8% ($p<0,0001$) [28]. Целевой уровень ХС ЛНП <1,8 ммоль/л через 24 недели был достигнут у 79,3% пациентов группы алирокумаба и только у 8,0% больных группы плацебо ($p<0,001$). Гиполипидемическая эффективность алирокумаба не зависела от типа дислипидемии и была сопоставимой у больных с СГХС и другими формами дислипидемии. По данным *post hoc* анализа исследования ODYSSEY LONG TERM было показано, что терапия алирокумабом ассоциирована со снижением риска крупных сердечно-сосудистых событий (смерть от ИБС, фатальный и нефатальный инсульт, нефатальный инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации) [28].

J. Robinson и соавт. изучили суммарную частоту побочных эффектов алирокумаба в 14 рандомизированных клинических исследованиях программы ODYSSEY [32]. Лечение алирокумабом не сопровождалось существенным повышением частоты нежела тельных эффектов по сравнению с контролем. Невро логические параметры, показатели высшей нервной деятельности, функции печени и почек были сопоставимы в группах сравнения. Частота нейромышечных расстройств на фоне лечения алирокумабом не увеличивалась. По данным ретроспективного анализа более чем у 3000 пациентов применение алирокумаба не сопровождалось увеличением риска развития сахарного диабета по сравнению с плацебо и эзетимибом [33].

В исследовании ODYSSEY OUTCOMES изучалось влияние терапии алирокумабом по сравнению с плацебо на частоту крупных сердечно-сосудистых событий (смерть от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда, ишемический инсульт или нестабильная стенокардия, потребовавшая госпитализации) у 18924 пациентов с недавним (4-52 недели до рандомизации) острым коронарным синдромом. Все пациенты, включенные в исследование, получали максимальные переносимые

papers4_Layout 1 11.09.18 9:11 Page 28

дозы статинов, продолжительность лечения алирокумабом составила от 2 до 5 лет. Первичные результаты ODYSEEY OUTCOMES были доложены в марте 2018 г. на научной сессии Американской коллегии кардиологов, исследование достигло первичной конечной точки [34,35]. Таким образом, учитывая результаты исследования FOURIER, в котором изучался другой представитель этого класса препаратов эволокумаб, на сегодняшний день имеются убедительные доказательства влияния терапии ингибиторами PCSK9 на сердечно-сосудистые исходы [36].

Заключение

Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что в обычной клинической практике частота достижения целевых показателей липидного спектра у больных СГХС на фоне применения стандартных схем гиполипидемической терапии составляет около 20%. Появление гиполипидемических препаратов с принципиально новым механизмом действия с доказанными эффективностью и безопасностью открывает новые возможности в лечении таких пациентов, относящихся к группе высокого сердечно-сосудистого риска.

1. Карпов Ю.А., Бойцов С.А., Кухарчук В.В. Заключение совета экспертов национального общества по изучению атеросклероза (НОА). Семейная гиперхолестеринемия в Российской Федерации: нерешенные проблемы диагностики и лечения. Атеросклероз и дислипидемии 2015; 2:5-16.
2. Austin M, Zimmern R, Humphries S. Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: a HuGE association review. Am J Epidemiol 2004;160:421-9.
3. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. Eur Heart J 2013;34(45):3478-90.
4. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJP. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. Europ Heart J 2013;34:962-71.
5. Ray KK, Hovingh GK. Familial hypercholesterolaemia: a common disease. Europ Heart J 2016;37:1395-7.
6. Кухарчук В.В., Бажан С.С. Протеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9) – регулятор экспрессии рецепторов липопротеинов низкой плотности. Атеросклероз и дислипидемии 2013;2:19-26
7. Farnier M. PCSK9 inhibitors. Curr Opin Lipidol 2013;24(3):251-8.
8. Lambert G, Sjouke B, Choque B, et al. The PCSK9 decade: thematic review series: new lipid and lipoprotein targets for the treatment of cardiometabolic diseases J Lipid Res 2012;53(12):2515-24.
9. Сусеков А.В. Гиполипидемическая терапия: взгляд в прошлое и перспективы на ближайшее будущее. Кардиология 2016;6:81-6.
10. Farnier M. An evaluation of alirocumab for the treatment of hypercholesterolemia. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2015;13(12):1307-23.
11. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. ODYSSEY FH I and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J 2015;36(43):2996-3003.
12. Sullivan D, Scott R, Kim JB, et al. Effect of a monoclonal antibody to PCSK9 on low-density lipoprotein cholesterol levels in statin-intolerant patients: the GAUSS randomized trial. JAMA 2012;308(23):2497-506.
13. Stroes E, Colquhoun D, et al. Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. J Am Coll Cardiol 2014; 63(23):2541-8.
14. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. J Clin Lipidol 2015;9(6):758-69.
15. Bays H, Gaudet D, Weiss R, et al. Alirocumab as add-on to atorvastatin versus other lipid treatment strategies: ODYSSEY OPTIONS I randomized trial. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 8:3140-8.
16. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Europ Heart J 2016;37(39):2999-3058.
17. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence. Med Care 1986;24(1):67-73.
18. Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю., Муртазина Р.З. и др. Семейная гиперхолестеринемия, вызванная новой мутацией *c.1327 T>C* (*p.W433R*) в гене рецептора липопротеинов низкой плотности человека. Кардиология 2017;2:12-6.
19. Huijgen R, Kindt I, Verhoeven SBJ, et al. Two years after molecular diagnosis of familial hypercholesterolemia: majority on cholesterol-lowering treatment but a minority reaches treatment goal. PLoS ONE 2010;5(2):e9220.
20. Huijgen R, Vissers MN, et al. Familial hypercholesterolemia: current treatment and advances in management. Expert Rev Cardiovasc Ther 2008; 6:567-81.
21. Pijlman AH, Huijgen R, Verhagen SN, et al. Evaluation of cholesterol lowering treatment of patients with familial hypercholesterolemia: a large cross-sectional study in the Netherlands. Atherosclerosis 2010;209:189-94.
22. Galema-Boers JM, Lenzen MJ, van Domburg RT, et al. Predicting non-adherence in patients with familial hypercholesterolemia. Eur J Clin Pharmacol 2014; 70(4):391-7.
23. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Кухарчук В.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии 2017;3:5-22.
24. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;326:1423.
25. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 2008;14:1431-43.
26. Awan Z, Seidah NG, MacFadyen JC, et al. Rosuvastatin, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 concentrations, and LDL cholesterol response: the JUPITER trial. Clin Chem 2012;1:183-9.
27. Gouni-Berthold I. The efficacy of anti-PCSK9 antibodies: Results from recent trials. Atherosclerosis Suppl 2017;30:9-18
28. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015;372:1489-99.
29. Сорокин Е.В., Карпов Ю.А. Алирокумаб – представитель нового класса гиполипидемических препаратов. Атмосфера 2016;3:23-8.
30. Roth EM, Taskinen MR, et al. Monotherapy with the PCSK9 inhibitor alirocumab versus ezetimibe in patients with hypercholesterolemia: results of a 24 week,double-blind, randomized Phase 3 trial. Int J Cardiol 2014; 176:55-61.
31. Greig SL, Deeks ED. Alirocumab: a review in hypercholesterolaemia. Am J Cardiovasc Drugs 2016;16(2):141–52.
32. Robinson J, Farnier M, Chaudhari U, et al. Adverse events in patients with LDL-C <25 or 15 mg/dL on ≥2 consecutive visits in fourteen randomized trials of alirocumab. 17th Triennial Intern Symp on Atherosclerosis, 2015. Abstr. 295.
33. Colhoun HM, Ginsberg HN, Robinson JG, et al. No effect of PCSK9 inhibitor alirocumab on the incidence of diabetes in a pooled analysis from 10 ODYSSEY Phase 3 studies. Eur Heart J 2016;37(39):2981-9.
34. Schwartz GG, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. Amer Heart J 2014;168:682-9.
35. Steg G on behalf of ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Oral presentation at 67th Scientific Sessions of American College of Cardiology (2018), Orlando. https://accscientificsession.acc.org/features/2018/03/video-sanofi-regeneron.
36. Sabatine MS, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;376(18):1713-22.

Lipid-lowering therapy in patients with familial hypercholesterolemia in the real-life clinical practice

V.A. Korneva, T.Yu. Kuznetsova

Aim. To evaluate the efficacy of lipid-lowering therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (FH) in the real-life clinical practice.

Material and methods. We retrospectively studied adult patients (≥18 years) with heterozygous familial hypercholesterolemia (FH) from the Karelian registry. FH was diagnosed according to the Dutch Lipid Clinic Network criteria. The diagnosis of FH was considered “definite“, “probable“ or “possible“ if the total score was >8, 6-8 or 3-5, respectively. The doses of statins were defined as high (atorvastatin 40-80 mg or rosuvastatin 20-40 mg), medium (rosuvastatin 10-15 mg or atorvastatin 20-30 mg) and low (atorvastatin 10 mg, rosuvastatin 5 mg or simvastatin 20-40 mg).

Results. 191 patients were enrolled in the retrospective study (75 males, mean age 50.0±1.1 years). 124 of them (64.9%) were treated with statins. High, medium and low doses of statins were used in 31 (25.0%), 25 (20.1%) and 68 (54.8%) of patients, respectively. Target LDL cholesterol levels were achieved only in 19.4-20.0% of patients with FH, who were treated even with high or medium doses of statins.

Conclusion. In clinical practice, statins, even at high doses, rarely provide lipid target values in patients with FH who frequently require lipid-lowering therapy with a different mechanism of action, particularly PCSK9 inhibitors.

Key words. *Familial hypercholesterolemia, lipid-lowering therapy, PCSK9 inhibitors, cardiovascular risk.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (4), 24-28.

papers4_Layout 1 14.09.18 12:13 Page 29

Нарушение мозгового венозного кровотока у больных с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией

Л.А. Белова, В.В. Машин, М.Ю. Моисеев, Д.В. Белов

ФГБОУ ВО "Ульяновский государственный университет"

Цель. Изучить клинико-нейровизуализационные особенности венозной дисциркуляции у больных с гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией (ГДЭ).

Материал и методы. Были обследованы 132 пациента с ГДЭ, которых распределили на группы в зависимости от стадии ГДЭ, а также с учетом наличия конституциональной венозной недостаточности (КВН). Всем пациентам проведено полное клинико-неврологическое исследование, МРТ головного мозга и МР-венография.

Результаты. У пациентов с КВН гипоплазия поперечных и сигмовидных синусов (57,5%), расширение поверхностных вен мозга (68,5 %) и вены Галена (65,6%), хронические тромбозы венозных синусов (24,7%) визуализировались чаще, чем у больных без КВН на всех стадиях ГДЭ. Установлена взаимосвязь выявленных изменений с клиническими проявлениями церебральной венозной дисциркуляции.

Заключение. Применение методов нейровизуализации в сочетании с клинико-неврологическим исследованием позволяет оптимизировать этиопатогенетическую терапию, а также программу профилактических и реабилитационных мероприятий, которые должны проводиться с учетом выраженности венозных расстройств.

Ключевые слова. *Конституциональная венозная недостаточность, гипертоническая дисциркуляторная энцефалопатия, магнитно-резонансная томография, тромбозы церебральных венозных синусов, гипоплазия венозного синуса, вена Галена.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (4), 29-34.

Хронические цереброваскулярные заболевания представляют собой важную медико-социальную проблему [1-3]. Одной из наиболее распространенных форм хронических цереброваскулярных заболеваний является ГДЭ [3,4], развитие которой во многом зависит от нарушения венозного компонента церебральной гемодинамики, что может быть обусловлено наличием как врожденных причин в виде конституциональной венозной недостаточности (КВН), так и, в соответствии с концепцией "энцефалопатии пульсовой волны", формироваться вторично при гипертоническом поражении сосудов [5-8]. В настоящее время выделен патогенетический подтип ГДЭ, сопровождающейся КВН, описан его клинико-неврологический симптомокомплекс, с помощью ультразвуковых методов изучено состояние гемодинамики на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы мозга [7,8,10]. Тем не менее, в полной мере оценить структурное состояние венозного компонента сосудистой системы мозга ультразвуковыми методами диагностики не представляется возможным [11]. Внедрение в клиническую практику магнитно-резонансной томографии (МРТ) открыло новые перспективы в изучении венозной системы головного мозга [12].

Целью исследования было изучить клинико-нейровизуализационные особенности венозной дисциркуляции у больных ГДЭ.

Материалы и методы

В исследование включали пациентов с артериальной гипертонией, сопровождавшейся ГДЭ, которые были обследованы в неврологическом отделении для больных с нарушением мозгового кровообращения ГУЗ "Центральная клиническая медико-санитарная часть им. заслуженного врача России В.А. Егорова" г. Ульяновска. Клиническими критериями КВН были "венозные" жалобы, обусловленные венозной церебральной дисциркуляцией, такие как пастозность лица и век в утренние часы, симптом "тугого воротника", симптомы "песка в глазах" и "высокой подушки", семейный "венозный" анамнез, наличие типичных проявлений венозной патологии (варикозное расширение и тромбоз вен нижних конечностей, геморрой, варикоцеле, варикозное расширение вен пищевода) и неврологических симптомов, в развитии которых особую роль играет венозная дисциркуляция. Критерием исключения служили соматические заболевания, которые могут быть причиной вторичных нарушений венозного кровообращения [10].

МРТ проводили на аппарате Siemens Magnetom Symphony с силой поля 1,5 Тесла. Исследование параметров церебрального венозного оттока осуществляли с использованием времяпролетной МР-венографии (Time of flight – TOF) в двухмерном (2D) изображении.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0 и Excel. Для проверки гипотезы о различии выборок групп больных использовали U-тест Манна–Уитни, а для определения связи между количественными показателями – непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Результаты представлены в виде медианы, 25% и 75% квартилей – Me [25%; 75%]. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты

Обследовали 132 пациентов с ГДЭ, в том числе 47 мужчин и 85 женщин в возрасте от 41 до 76 лет (в среднем 60±10,7 лет). Все пациенты страдали гипертонической

Адрес: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

papers4_Layout 1 14.09.18 12:13 Page 30

ТАБЛИЦА 1. "Венозные" жалобы в группах больных ГДЭ с КВН и без КВН

	КВН (n=73)	Без КВН (n=59)
Женщины, n (%)	48 (65,8)	37 (62,7)
Средний возраст, лет	56,4±10,2	60,5±11,8
Стадия ГДЭ, n (%)		
I	21 (28,8)	16 (27,1)
II	29 (39,7)	22 (37,3)
III	23 (31,5)	21 (35,6)
Симптомы, n (%)		
Симптом "тугого воротника"	49 (67,2)*	24 (40,7)
Симптом "высокой подушки"	50 (68,5)*	23 (38,9)
Симптом "песка в глазах"	55 (75,3)*	22 (37,3)
Пастозность лица и век в утренние часы	60 (82,2)*	22 (37,3)

Примечание: *p<0,05

болезнью в течение более 5 лет (в среднем 11,2±7,2 лет). В соответствии с классификацией Научного центра неврологии (1985 г.) у 37 (28,1%) пациентов диагностирована ГДЭ I стадии, у 51 (38,6 %) – II стадии, у 44 (33,3 %) – III стадии. Контрольную группу составили 30 человек с нормальным АД, в том числе 17 женщин и 13 мужчин в возрасте в среднем 59,4±10,3 лет.

Признаки КВН выявили у 73 (55,3%) пациентов. Группы пациентов с КВН и без КВН не отличались по возрасту, полу и стадиям ГДЭ (табл. 1). "Венозные" жалобы у больных с КВН встречались достоверно чаще, чем в группе сравнения. Снижение корнеальных рефлексов, болезненность точек выхода и гипестезия в зоне иннервации первой ветви тройничного нерва и диссоциация коленных и ахилловых рефлексов, в развитии которых играет роль венозная дисциркуляция, у пациентов с КВН определялись уже на I стадии ГДЭ и наблюдались чаще, чем у пациентов без КВН, на всех стадиях ГДЭ (p<0,05; табл. 2).

Результаты визуализации анатомического строения интракраниальной венозной системы по данным МР-венографии представлены в табл. 3. Симметричное строение поперечных и сигмовидных синусов у пациентов с КВН на всех стадиях ГДЭ определялось значительно реже, чем у пациентов без КВН (p<0,05), у которых результаты МР-венографии были сопоставимыми с таковыми в контрольной группе. У подавляющего большинства больных с КВН (90,4%) были выявлены анатомические варианты поперечных и сигмовидных синусов, в том числе гипоплазия (57,5%) или асимметрия (32,9%), которые визуализировались значительно чаще, чем у больных без КВН, на всех стадиях ГДЭ (p<0,05). Гипоплазия синусов чаще определялась слева (p<0,05), что соответствует данным проведенных ранее исследований у больных дисциркуляторной энцефалопатией [13]. Частота визуализации вариантов строения поперечных и сигмовидных синусов не зависела от стадии ГДЭ, но зависела от наличия КВН. Таким образом, асимметрия и гипоплазия венозных синусов, представляющие врожденные варианты строения церебральной венозной системы, являются нейровизуализационными признаками КВН.

У больных с КВН диаметры поверхностных вен и вены Галена превышали таковые у пациентов без КВН и пациентов контрольной группы и нарастали по мере прогрессирования ГДЭ. У больных ГДЭ III стадии они были значительно больше, чем у пациентов с ГДЭ I стадии (p<0,05; табл. 4). Одной из причин этого может быть наличие анатомического варианта строения венозной системы головного мозга, такого как гипоплазия венозных синусов, которая приводит к затруднению

ТАБЛИЦА 2. Неврологические симптомы церебральной венозной дисциркуляции у больных с КВН и без КВН, n (%)

	ГДЭ I ст.		ГДЭ II ст.		ГДЭ III ст.	
	КВН (n=21)	Без КВН (n=16)	КВН (n=29)	Без КВН (n=22)	КВН (n=23)	Без КВН (n=21)
Снижение корнеальных рефлексов	10 (47,6)	-	14 (48,3)*	4 (18,2)	15 (65,2)*"	4 (19,0)
Болезненность точек выхода и гипестезия в зоне иннервации первой ветви тройничного нерва	8 (38,1)	-	11 (37,9)*	2 (9,1)	11 (47,8)*"	3 (14,3)
Диссоциация коленных и ахилловых рефлексов	5 (23,8)	-	7 (24,1)*	3 (13,6)	7 (30,4)*"	4 (19,0)

Примечание: *p <0,05 – статистически значимые различия между группами больных с КВН и без КВН; "статистически значимые различия между группами пациентов с ГДЭ III и I ст.

ТАБЛИЦА 3. Анатомические варианты строения поперечных и сигмовидных синусов у больных с КВН и без КВН, n (%)

	ГДЭ I ст.		ГДЭ II ст.		ГДЭ III ст.		Контроль (n=30)
	КВН (n=21)	Без КВН (n=16)	КВН (n=29)	Без КВН (n=22)	КВН (n=23)	Без КВН (n=21)	
Симметричное строение синусов	2 (9,5)*	7 (43,8)	3 (10,3)*	8 (36,4)	2 (8,7)*	9 (42,9)	11 (36,7)
Анатомические варианты строения	19 (90,5)*	9 (56,2)	26 (89,7)*	14 (63,6)	21 (91,3)*	12 (57,4)	19 (63,3)
Асимметрия							
Всего	7 (36,8)*	6 (66,7)	10 (38,5)*	9 (64,3)	7 (33,3)*	8 (66,7)	14 (73,7)
D>S	5 (71,4)"	4 (66,7)"	7 (70,0) "	5 (55,6)	5 (71,4)"	6 (75,0)"	9 (64,2)
S>D	2 (28,6)	2 (33,3)	3 (30,0)	4 (44,4)	2 (28,6)	3 (25,0)	5 (35,8)
Гипоплазия							
Всего	12 (63,2)*	3 (33,3)	16 (61,5)*	5 (35,7)	14 (66,7)*	4 (33,3)	5 (26,3)
Правые синусы	3 (25,0)	1 (33,3)	5 (31,3)	2 (40,0)	4 (28,6)	1 (25,0)	2 (40,0)
Левые синусы	9 (75,0)#	2 (67,7)#	11 (68,7)#	3 (60,0)	10 (71,4)#	3 (75,0)#	3 (60,0)

Примечание: *p <0,05 – статистически значимые различия между группами больных с КВН и без КВН; "статистически значимые различия между группами пациентов с ГДЭ III и I ст.

papers4_Layout 1 14.09.18 12:13 Page 31

ТАБЛИЦА 4. Размеры венозных структур (мм) по данным МР-венографии в группах больных с КВН и без КВН

	ГДЭ I ст.		ГДЭ II ст.		ГДЭ III ст.		Контроль (n=30)
	КВН (n=21)	Без КВН (n=16)	КВН (n=29)	Без КВН (n=22)	КВН (n=23)	Без КВН (n=21)	
Поверхностные мозговые вены	2,8 [1,9;3,6]*"	1,8 [1,2;2,4]	3,8 [2,6;4,9]*"	2,0 [1,4;2,6]	4,6 [3,4;5,6]*"#	2,4 [1,6;3,2]	1,8 [1,1;2,5]
Вена Галена	1,2 [0,8;1,6]*"	0,7 [0,5;0,9]	1,8 [1,1;2,4]*"	0,9 [0,5;1,3]	2,8 [1,8;3,5]*"#	1,0 [0,8;1,2]	0,8 [0,6;1,0]
Верхний сагиттальный синус	6,1 [5,0;7,1]	5,9 [4,8;7,0]	6,2 [5,0;7,4]	5,9 [4,7;7,1]	6,3 [5,1;7,4]	6,0 [4,8;7,2]	5,9 [4,8;7,1]
Правый поперечный синус	6,2 [3,1;9,2]	6,1 [3,0;9,2]	6,8 [2,9;10,5]	6,5 [2,7;10,0]	6,5 [3,0;10,4]	6,3 [2,6;9,8]	6,1 [3,0;9,2]
Левый поперечный синус	5,9 [3,0;8,9]	5,7 [3,1;8,3]	6,1 [2,8;9,4]	5,9 [2,9;8,9]	6,0 [3,2;9,1]	5,8 [2,5;8,1]	5,8 [2,6;8,5]
Правый сигмовидный синус	7,3 [3,9;10,6]	7,1 [3,8;10,4]	7,7 [4,0;11,4]	7,4 [3,4;10,4]	7,9 [3,9;12,0]	7,6 [3,6;10,4]	7,7 [3,9;11,2]
Левый сигмовидный синус	6,9 [3,5;10,3]	7,0 [3,0;11,0]	7,2 [3,8;11,0]	7,1 [3,7;10,5]	7,0 [3,7;10,8]	6,9 [3,7;10,5]	6,9 [3,8;10,7]

Примечание: *p<0,05 статистически значимые различия с контрольной группой; "статистически значимые различия между группами пациентов с ГДЭ с КВН и без КВН; #статистически значимые различия с ГДЭ I стадии с КВН

ТАБЛИЦА 5. Корреляционная взаимосвязь клинико-неврологической симптоматики с нейровизуализационными изменениями у больных с КВН

	Расширение поверхностных вен		Расширение вены Галена		Гипоплазия венозных синусов		Тромбозы венозных синусов	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Симптом “тугого воротника”	0,46	0,03	0,52	0,02	0,54	0,02	0,47	0,03
Симптом “песка в глазах”	0,56	0,01	0,46	0,03	0,47	0,03	0,46	0,04
Пастозность лица и век в утренние часы	-0,52	0,02	-0,58	0,01	-0,46	0,03	-0,54	0,01
Симптом “высокой подушки”	-0,47	0,02	-0,44	0,04	-0,42	0,04	-0,48	0,03
Снижение корнеальных рефлексов	0,47	0,01	0,58	0,01	0,84	0,001	0,50	0,02
Болезненность точек выхода и гипестезия в зоне иннервации первой ветви тройничного нерва	0,42	0,04	0,48	0,02	0,80	0,01	0,46	0,04
Диссоциация коленных и ахилловых рефлексов	0,56	0,02	0,44	0,03	0,83	0,003	0,42	0,04

венозного оттока и формированию застойных явлений, визуализирующихся уже на I стадии ГДЭ и нарастающих при прогрессировании заболевании. Кроме того, расширение вен мозга у больных ГДЭ свидетельствует о недостаточности компенсаторных возможностей коллатерального венозного оттока, а также о нарастании венозной дисциркуляции при прогрессировании артериальной микроангиопатии.

В соответствии с триадой R. Virchow (1856) стаз и иммобилизация крови в венозном русле играют важную роль в развитии венозного тромбоза [14]. В нашем исследовании при МР-венографии определялись тромбозы поперечных и сигмовидных синусов, сигнальная характеристика которых соответствовала диагностическим нейровизуализационным критериям тромбоза в хронической стадии [15,16]. У больных с тромбозом отсутствовали указания в анамнезе на клинические состояния, соответствующие классическому описанию церебрального венозного тромбоза, который часто развивается подостро (в 50-80% случаев в течение от нескольких дней до одного месяца) [17,18] и характеризуется полиморфизмом и неспецифичностью клинической картины [19], особенно у пациентов с КВН. На фоне уже имеющихся венозных жалоб и относительной адаптации к клиническим проявлениям КВН не всегда заметно нарастание симптомов центрального венозного тромбоза, что обусловливает позднее обращение больных за медицинской помощью. Тромбозы поперечных и сигмовидных синусов у пациентов с КВН встречались чаще (24,7%), чем у больных без КВН (8,5%, p<0,05; рис. 1). Частота тромбозов венозных синусов не зависела от стадии ГДЭ как в группе пациентов с КВН, так и без КВН (p>0,05). В контрольной группе случаев тромбоза поперечных и сигмовидных синусов не выявлено.

В целом при МР-венографии у 65,8% пациентов с КВН визуализировали расширение поверхностных вен головного мозга, у 57,5% – гипоплазию венозных синусов, у 64,4% – расширение вены Галена, у 24,7% – тромбозы венозных синусов (рис. 2).

У больных с КВН наблюдалась корреляционная связь средней силы между расширением поверхностных вен и вены Галена, тромбозами венозных синусов и “венозными“ жалобами и неврологическими симптомами церебральной венозной дисциркуляции, а также между гипоплазией венозных синусов и “венозными“ жалобами (табл. 5). Обращало на себя внимание наличие высокой корреляции между гипоплазией венозных синусов и неврологическими симптомами церебральной венозной дисциркуляции.

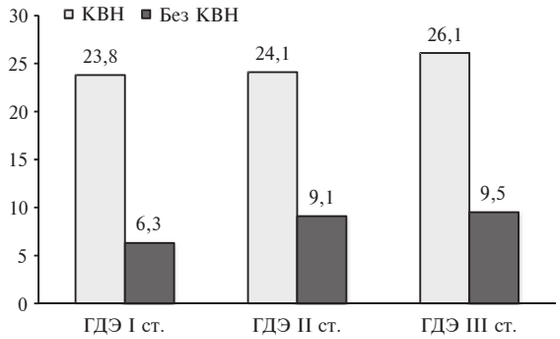

Рис. 1. Частота тромбозов поперечных и сигмовидных синусов в хронической стадии в группах больных с КВН и без КВН. Различия между группами достоверные (p<0,05).

papers4_Layout 1 14.09.18 12:13 Page 32

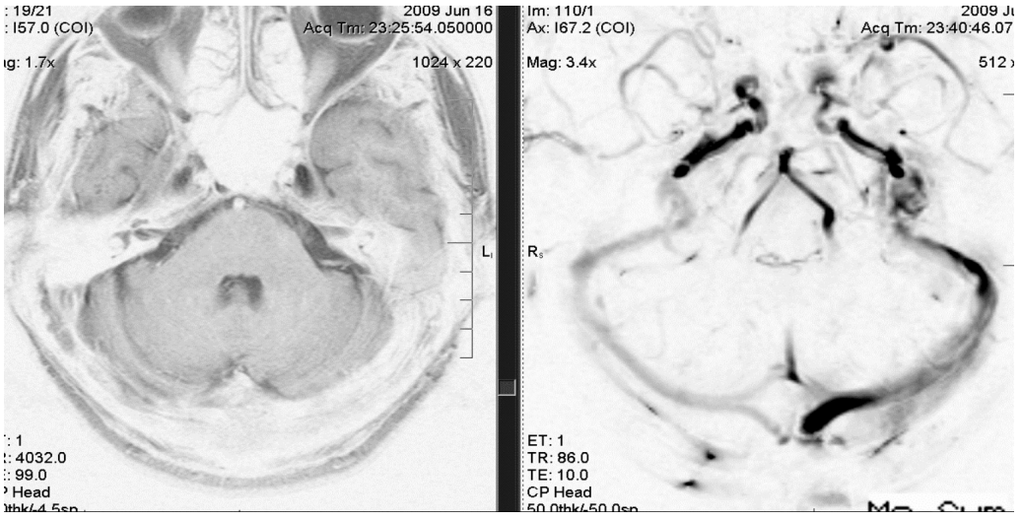

Рис. 2. Больная Е., 65 лет, ГДЭ III ст. с КВН. Слева: режим Т2, аксиальная проекция. Тромбоз правого поперечного синуса в хронической стадии с частичной реканализацией. Справа: МР-венография (2D TOF методика). Снижение интенсивности сигнала от правого поперечного синуса.Наличие визуализации синуса на "сырых" данных подтверждает тромбоз синуса

Обсуждение

У больных ГДЭ с КВН в клинической картине заболевания существенное место занимают симптомы, свидетельствующие о венозной церебральной дисциркуляции и проявляющиеся уже на ранних стадиях ГДЭ. У пациентов без КВН нарастание клинических проявлений венозной дисциркуляции зависит от прогрессирования ГДЭ. МР-венография является важнейшим неинвазивным методом диагностики КВН у пациентов с ГДЭ. Нейровизуализационными коррелятами КВН у являются расширение поверхностных вен и вены Галена, гипоплазия и тромбозы венозных синусов в хронической стадии. При наблюдении больных ГДЭ, особенно при наличии КВН, необходим высокий уровень настороженности в отношении центрального венозного тромбоза вследствие неспецифичности, стертости и медленного нарастания симптоматики. Применение методов нейровизуализации в сочетании с клинико-неврологическим исследованием позволяет оптимизировать этиопатогенетическую терапию, а также программу профилактических и реабилитационных мероприятий, которые должны проводиться с учетом выраженности венозных расстройств у больного. Медикаментозная терапия должна быть направлена на облегчение венозного оттока из полости черепа.

Винпоцетин (Кавинтон®, "Гедеон Рихтер", Венгрия), производное алкалоида винкамина, содержащегося в растении барвинок малый, является препаратом выбора в лечении больных с церебральными венозными расстройствами, что обусловлено его воздействием на целый ряд патофизиологических процессов, вызывающих поражение эндотелия сосудов и нарушение церебральной, в том числе, венозной гемодинамики. Винпоцетин модулирует активность митохондриальной поры и предотвращает нарушение метаболизма в этих органеллах и гиперпродукцию активных форм кислорода (АФК) [20]. В эксперименте показано, что увеличение содержания АФК в сосудах приводит к стимуляции вазоконстрикции и ремоделирования с повышением системного сосудистого сопротивления, а увеличение концентрации АФК в головном мозге вызывает стимуляцию нейронов с увеличением симпатической активации и продукции провоспалительных цитокинов, воздействующих на эндотелий сосудов [21]. Кроме того, винпоцетин ингибирует фосфодиэстеразу и увеличивает уровень цГМФ в сосудистом эндотелии, что способствует вазодилатации [20], а также уменьшает выделение воспалительных цитокинов и хемокинов из эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток сосудов, макрофагов и микроглии путем ингибирования сигнального пути NF-κB [21]. Таким образом, препарат оказывает положительное действие на мышечную стенку и эндотелий сосудов и улучшает состояние церебральной гемодинамики в целом.

Благоприятное влияние винпоцетина на артериальные сосуды, вероятно, реализуется посредством воздействия как на мышечную стенку, так и на эндотелий. Предотвращая нарастание гипертонического или атеросклеротического ремоделирования, уменьшая периферическое сосудистое сопротивление, нормализуя пульсацию и улучшая вазоактивные свойства артерий, винпоцетин способствует улучшению и венозной гемодинамики, так как отток в венах осуществляется пассивно, в том числе за счет проталкивания крови. В венозных сосудах, с их невыраженной мышечной стенкой, вазоактивный эффект винпоцетина, вероятнее всего, преимущественно определяется воздействием на эндотелий, который, в отличие от артериального, обладает большей восприимчивостью к провоспалительным цитокинам, фактору некроза опухоли, липополисахаридам и запрограммирован на более высокий уровень

papers4_Layout 1 14.09.18 12:13 Page 33

адгезионного ответа [22,23]. В связи с этим противовоспалительный и антиоксидантный механизмы действия винпоцетина имеют крайне важное значение в отношении именно венозного эндотелия.

Важнейшим эффектом винпоцетина, способствующим увеличению микроциркуляции и перфузии ткани мозга, является улучшение реологических свойств крови путем снижения ее вязкости. В свою очередь, вязкость крови во многом зависит от агрегации и деформируемости эритроцитов, составляющих 99% всех ее клеток. Исследования показали, что винпоцетин, увеличивая уровень цГМФ в мембранах эритроцитов, оказывает положительное влияние на их деформируемость у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями [20] и инсультом [24]. Помимо защиты нейронов в условиях ишемии и гипоксии за счет улучшения перфузии данный механизм уменьшает вероятность развития церебральных венозных тромбозов вследствие улучшения текучести крови и уменьшения выраженности застойных явлений, прежде всего, в венозных структурах мозга, что имеет важное значение для больных ГДЭ [25]. Уменьшение вероятности развития венозных тромбозов при лечении винпоцетином происходит также за счет противовоспалительного действия препарата на венозный эндотелий. Наряду с этим, винпоцетин предотвращает развитие и артериальных тромбозов путем снижения агрегации тромбоцитов, увеличения простациклин-тромбоксанового соотношения, что приводит к увеличению защитного атромбогенного потенциала сосудистой стенки, в частности, его антиагрегационного звена [26].

Таким образом, терапия винпоцетином у больных с хроническими цереброваскулярными заболевания оказывает системное действие и улучшает состояние всей сосудистой системы мозга, в том числе, ее венозного компонента. Препарат оказывает выраженное противовоспалительное действие на венозный эндотелий, улучшает его барьерную функцию, способствует сохранению структурной целостности венозных сосудов, улучшает их функциональное состояние. Следствием этого является улучшение реактивности вен и оттока венозной крови от мозга и, как следствие, уменьшение застойных явлений в сосудах мозга и выраженности хронической гипоксии у данной группы больных. Наряду с этим, важнейшими механизмами действия препарата при восстановлении неврологического дефицита, уже сформировавшегося в условиях хронического нарушения мозгового кровообращения, являются активация периферических бензодиазепиновых рецепторов [20] и влияние на нейропластические процессы путем стимуляции экспрессии BDNF [27].

Клиническая эффективность Кавинтона® установлена в двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных исследованиях у больных с различными формами цереброваскулярной патологии: уменьшение частоты жалоб на головную боль, головокружение, шум в ушах, выраженности когнитивных, эмоциональных и астенических расстройств, статических нарушений, снижение риска падений, регресс речевых, двигательных, мнестических расстройств, улучшения качества жизни [24,27-33]. Кроме того, последние исследования [34] позволили выявить уникальный механизм действия винпоцетина, аналогичный феномену ишемического прекондиционирования (феномен прерывистой ишемии или метаболической адаптации) и позволяющий рассматривать препарат как средство профилактики развития церебральных катастроф у больных с хроническими нарушениями как артериальной, так и венозной гемодинамики различной степени выраженности.

Следует отметить хорошую переносимость и безопасность терапии винпоцетином у больных различных возрастных групп, а также у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Препарат хорошо сочетается с другими лекарственными средствами, в том числе его можно комбинировать с другими венотоническими препаратами и антиоксидантами.

Появление на фармацевтическом рынке инновационной лекарственной формы винпоцетина (Кавинтон® Комфорте) в виде диспергируемых (растворимых в воде или слюне) таблеток способствовало повышению приверженности к терапии и ее эффективности у ряда пациентов. Одним из наиболее важных преимуществ данной формы является высокая биодоступность, обусловленная тем, что микросферы, на которые распадается таблетка во время растворения в полости рта, защищают находящееся в них действующее вещество при прохождении по желудочно-кишечному тракту до всасывания в тонком кишечнике. Также растворение Кавинтон® Комфорте в полости рта исключает травматизацию слизистой оболочки желудка и обеспечивает оптимальную скорость всасывания препарата.

Кавинтон® Комфорте является предпочтительной формой для больных с нарушениями глотания, возникшими в результате хронического нарушения мозгового кровообращения, а также больных с острым инсультом или инсультом в анамнезе, у которых прием обычных таблеток и желатиновых капсул сопряжен с определенными трудностями. Тошнота, когнитивные и психоэмоциональные расстройства, часто возникающие при данных состояниях, также являются причиной выбора новой формы. С учетом отсутствия у Кавинтона® Комфорте отрицательного воздействия на слизистую оболочку желудка он является препаратом выбора для больных с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Кроме того, Кавинтон® Комфорте не требуется запивать водой, что делает его применение удобным и комфортным для работающих, занятых пациентов, а также для путешественников.

Немедикаментозные методы лечения больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями должны включать соблюдение растительной диеты, дозированную дыхательную гимнастику, отводящий массаж головы и шеи, физиотерапевтические процедуры (гальванический воротник, СМТ на шейно-воротниковую зону, теплые ножные ванны). Для пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями,

papers4_Layout 1 14.09.18 12:13 Page 34

обязательным компонентом которых являются венозные расстройства различной степени выраженности, необходима разработка индивидуальной программы реабилитации. В соответствии с консенсусом International Union of Phlebology, основные составляющие реабилитационной программы больных с хроническими венозными заболеваниями включают лечебную физкультуру, адаптированную физическую нагрузку, психологическую и социальную поддержку. Особое внимание уделено необходимости системного подхода к пациентам с венозными расстройствами, индивидуальной разработке алгоритма реабилитационных мероприятий для каждой группы пациентов с учетом выраженности венозной недостаточности, возраста, двигательной активности, сопутствующих заболеваний, состояния психического здоровья. Отмечена необходимость проведения рандомизированных контролированных исследований для оценки эффективности многочисленных реабилитационных протоколов.

1. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. М.: МЕДпресс-информ, 2015; 356.
2. Машин В.В., Белова Л.А., Сапрыгина Л.В. и др. Факторы риска развития цереброваскулярных заболеваний по данным скрининга популяции среднего возраста г. Ульяновска. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2014;1:4–9.
3. Гнедовская Е.В., Кравченко М.А., Прокопович М.Е. и др. Распространенность факторов риска цереброваскулярных заболеваний у жителей мегаполиса в возрасте 40-59 лет (клинико-эпидемиологическое исследование). Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2016;10(4):131-6.
4. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В., Кадыков А.В. Гипертоническая энцефалопатия: узловые точки диагностики и лечения. Consilium medicum (Неврология) 2013;2:36-9.
5. Henry-Feugeas MC, Koskas P. Cerebral vascular aging: extending the concept of pulse wave encephalopathy through capillaries to the cerebral veins. Chinese Med J 2012;125(7):1303-9.
6. Белова Л.А., Машин В.В. Венозная дисциркуляция при хронических формах цереброваскулярной патологии. Ульяновск: УлГУ; 2015: 132.
7. Белова Л.А. Гипертоническая энцефалопатия: роль артерио-венозных взаимоотношений в формировании ее клинико-патогенетических подтипов. Дис. доктора мед. наук. М; 2010: 258.
8. Белова Л.А. Роль артериовенозных взаимоотношений в формировании клинико-патогенетических вариантов гипертонической энцефалопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012;6:8–12.
9. Куликов В.П., Дическул М.Л., Жестовская С.И. Информативность допплерографической оценки церебральной венозной реактивности при различных патогенетических вариантах нарушения оттока крови от мозга. Клиническая физиология кровообращения 2013;3:17-21.
10. Машин В.В., Кадыков А.С. Гипертоническая энцефалопатия. Клиника и патогенез. Ульяновск: УлГУ. 2002: 139.
11. Никитин Ю.М. Алгоритм ультразвуковой диагностики поражений функционально-морфологических уровней кровоснабжения головного мозга в неврологической практике. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт (приложение) 2007;20:46-9.
12. Singh RK, Bhoi SK, Kalita J, et al. Cerebral venous sinus thrombosis – presenting feature of systemic lupus erythematosus. J Stroke Cerebrovasc Dis 2017; 26(3):518-22.
13. Гачечиладзе Д.Г., Берулава Д.В., Антия Т.А. Особенности церебральной венозной гемодинамики при хронических нарушениях мозгового кровообращения. Медицинская визуализация 2012;4:104-12.
14. Virchow R. Gesammelte Abhandlungen zur Wissenshaftlichen Medicin. Fran - kfurt, 1856.
15. Bonneville F. Imaging of cerebral venous thrombosis. Diagn Interv Imaging 2014; 95(12):1145-50.
16. Carducci C, Colafati GS, Figà-Talamanca L, et al. Cerebral sinovenous thrombosis (CSVT) in children: what the pediatric radiologists need to know. Radiol Med 2016;121(5):329-41.
17. Bouser M, Ross Russel R. Cerebral venous thrombosis. London: W.B. Saunders. 1997.
18. Максимова М.Ю., Домашенко М.А., Брюхов В.В. Трудности диагностики тромбоза мозговых вен и венозных синусов. РМ. 2015;24:1476-82.
19. Guo XB, Song LJ, Guan S. Endovascular treatment of chronic, recurrent headache secondary to chronic cerebral venous sinus thrombosis. J Stroke Cerebrovasc. Dis 2014;23(3):560-3.
20. Guo XB, Song LJ, Guan S. Endovascular treatment of chronic, recurrent headache secondary to chronic cerebral venous sinus thrombosis. J Stroke Cerebrovasc Dis 2014;23(3):560-3.
21. Alkuraishy HM, Al-Gareeb AI, Albuhadilly AK. Vinpocetine and pyritinol: a new model for blood rheological modulation in cerebrovascular disorders – a randomized controlled clinical study. Biomed Res Int 2014;2014:324307.
22. Lob HE, Schultz D, Marvar PJ, et al. Role of the NADPH oxidases in the subfornical organ in angiotensin II-induced hypertension. Hypertension 2013;61(2): 382–7.
23. Kalogeris TJ, Kevil CG, Laroux F, et al. Differential monocyte adhesion and adhesion molecule expression in venous and arterial endothelial cells. Am J Physiol 1999;276:L9–19.
24. Raffetto JD. Which dressings reduce inflammation and improve venous leg ulcer healing. Phlebology 2014;29(1 suppl):157–64.
25. Белова Л.А., Машин В.В., Прошин А.Н. и др. Терапия препаратами кавинтон для инфузий и кавинтон комфорте в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2017;117(9):51-8
26. Moiseev M, Mashin V, Belova L, et al. Clinical-imaging features of venous strokes. J Noninvasive Vasc Invest 2016;1:1-5.
27. Танашян М.М., Бархатов Д.Ю., Родионова Ю.В., Коновалов Р.Н. Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. Нервные болезни 2010;2:7–12.
28. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Яковлев Е.В. и др. Оценка эффективности винпоцетина (Кавинтона Комфорте) в лечении головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией по уровню нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови. Клин фармакол тер 2016;25(1):49-54.
29. Суслина З.А., Танашян М.М., Ионова В.Г. и др. Кавинтон в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения. РМЖ 2002;25:1170.
30. Чуканова Е.И. Современные аспекты эпидемиологии и лечения хронической ишемии мозга на фоне артериальной гипертензии (результаты программы КАЛИПСО). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2011; 3(1):38–42.
31. Табеева Г.Р., Азимова Ю.Э. Мультимодальная стратегия нейропротекции при инсульте: результаты российской многоцентровой клинико-эпидемиологической программы СОКОЛ (Сравнительная Оценка эффективности Кавинтона и Общепринятых схем Лечения пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2012;12:20–30.
32. Танашян М.В., Лагода О.В., Антонова К.В., Коновалов Р.Н. Хронические цереброваскулярные заболевания и метаболический синдром: подходы к патогенетической терапии когнитивных нарушений. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2016;9:98–102.
33. Вахнина Н.В., Милованова О.В. Неврологические расстройства у пациентов с артериальной гипертензией и их коррекция. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2016;4:32-7.
34. Zhang L, Yang L. Anti-inflammatory effects of vinpocetine in atherosclerosis and ischemic stroke: a review of the literature. Molecules 2014;20(1):335-47.
35. Nivison-Smith L, Khoo P, Acosta ML, Kalloniatis M. Pre-treatment with vinpocetine protects against retinal ischemia. Exp Eye Res 2017;154:126-38.

Cerebral venous blood flow disorders in patients with arterial hypertension and chronic brain ischemia

L.A. Belova, V.V. Mashin, M.Yu. Moiseev, D.V. Belov

Aim. To study the clinical and MRI features of cerebral venous blood flow disorders in patients with arterial hypertension and chronic brain ischemia.

Material and methods. We studied 132 patients with chronic brain ischemia who were distributed into groups depending on the severity of ischemia and the presence of constitutive venous insufficiency. All patients underwent neurological examinations, brain MRI and MR-venography.

Results. In patients with constitutive venous insufficiency, the hypoplasia of transverse and sigmoid sinuses (57.5%), dilatation of superficial brain veins (68.5%) and vein of Galen (65.6%), chronic thrombosis of vein sinuses (24.7%) were more prevalent than in patients without venous blood flow disorders and were associated with clinical signs and symptoms of cerebral venous dyscirculation.

Conclusion. Brain imaging with neurological examination allows to identify cerebral venous blood flow disorders and to optimize treatment in patients with chronic brain ischemia.

Key words. *Constitutive venous insufficiency, chronic brain ischemia, MRI, cerebral venous sinuses thrombosis, hypoplasian of venous sinus, vein of Galen.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (4), 29-34.

papers4_Layout 1 11.09.18 9:11 Page 35

Эффективность и безопасность нарлапревира/ритонавира в комбинации с даклатасвиром у ранее не получавших противовирусную терапию больных хроническим гепатитом С без цирроза печени, инфицированных вирусом гепатита С генотипа 1b

Э.З. Бурневич[1,2], Д.А. Гусев[3], О.О. Знойко[1], Е.А. Климова[4], В.П.Чуланов[2,5], С.Н. Бацких[5], С.Н. Кижло[3], Н.А. Мамонова[5], Е.П. Тархова[6], Э.Н. Красавина[6], М.Ю. Самсонов[6], Н.Д. Ющук[4]

[1] ГБУЗ г. Москвы "Городская клиническая больница №24 ДЗ г. Москвы",
[2] ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет),
[3] Санкт-Петербургское ГУЗ "Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями",
[4] ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, [5] ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, [6] АО "Р-Фарм"

Цель. Изучение эффективности и безопасности отечественного ингибитора NS3-протеазы нарлапревира/ритонавира в комбинации с NS5A-ингибитором даклатасвиром у первичных больных хроническим гепатитом С без цирроза печени, инфицированных вирусом гепатита С (HCV) генотипа 1b.

Материал и методы. В многоцентровое открытое исследование II фазы (NCT03485846) включали мужчин и женщин в возрасте от 18 до 70 лет с хроническим гепатитом С, ранее не получавших противовирусную терапию и инфицированных HCV генотипа 1b. Все пациенты получали нарлапревир 200 мг один раз в сутки, ритонавир 100 мг один раз в сутки и даклатасвир 60 мг один раз в сутки в течение 12 недель. Уровень HCV RNA измеряли с помощью TaqMan HCV Quantitative Test, версия 2.0 (Roche Diagnostics), с нижним порогом количественного определения и обнаружения 15 МЕ/мл. В статье приводятся промежуточные результаты исследования.

Результаты. Динамику вирусной нагрузки анализировали у 51 пациента (24 мужчины, средний возраст 42,5±10,6 года). Через 2 недели терапии HCV RNA не определялась у 52,9% пациентов, через 4 недели – у 94,1%, через 6 и 8 недель – у 100%. Вирусологический ответ на момент окончания терапии был достигнут у 100 (98%) из 102 пациентов, начавших лечение, а стойкий вирусологический ответ через 4 недели после завершения противовирусной терапии – у 73 (92%) из 79 больных, которых наблюдали в течение указанного срока. Все нежелательные явления были легкими или средне-тяжелыми. Серьезных или тяжелых нежелательных явлений не зарегистрировано.

Заключение. Результаты промежуточного анализа исследования продемонстрировали высокую эффективность и безопасность нарлапревира/ритонавира в комбинации с даклатасвиром.

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

Ключевые слова. *Хронический гепатит С, противовирусная терапия, нарлапревир, даклатасвир.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (4), 35-39.

Хронический гепатит С (ХГС) остается важной медицинской проблемой в мире, несмотря на снижение в последнее десятилетие числа инфицированных до 71 млн [1]. В настоящее время оптимальным методом противовирусной терапии (ПВТ) ХГС считают лечение без применения препаратов интерферонового ряда [2-5]. Одним из вариантов комбинированной ПВТ является сочетание ингибиторов NS3-протеазы и ингибиторов NS5A-репликативного комплекса. Примерами могут служить асунапревир + даклатасвир [6], симепревир + даклатасвир [7-9], равидасвир + данопревир/ритонавир [10], омбитасвир + паритапревир/ритонавир (2D-терапия) [11].

В 2015 г. в Российской Федерации на основании клинического исследования PIONEER был зарегистрирован первый отечественный NS3-ингибитор нарлапревир [12], который подавляет сериновую протеазу HCV генотипа 1 путем обратимого ковалентного связывания с активным участком фермента с помощью кетоамидной функциональной группы [13-15]. Нарлапревир является субстратом CYP3A4, что позволяет применять его совместно с бустирующим агентом ритонавиром с целью снижения дозы и кратности приема до одного раза в сутки [12,16-18]. Результаты доклинических и клинических исследований, включая регистрационное исследование III фазы PIONEER, свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности нарлапревира, применяемого совместно с ритонавиром. Таким образом, нарлапревир сегодня занимает одно из основных мест среди ингибиторов протеазы первого поколения второй волны [12,19,20].

Даклатасвир – прямой ингибитор NS5A-белка HCV

papers4_Layout 1 11.09.18 9:11 Page 36

– мультифункционального протеина, играющего ключевую роль как в репликации HCV RNA, так и в сборке вирионов [21]. Даклатасвир в пикомолярных концентрациях обладает активностью в отношении вируса всех генотипов. Препарат является субстратом CYP3A4 P450, поэтому его концентрация может повышаться при применении сильных ингибиторов CYP3A4, например, ритонавира. Однако при сочетании с ритонавиром снижение дозы даклатасвира до 30 мг/сут не требуется; препарат может применяться в стандартной дозе 60 мг/сут [22]. Даклатасвир обладает синергетическим эффектом при совместном применении с ингибитором NS3-протеазы асунапревиром. Результаты клинического исследования HALLMARK-DUAL по изучению эффективности комбинации даклатасвир + асунапревир послужили теоретическим обоснованием проведения исследования по оценке эффективности и безопасности применения нарлапревира/ритонавира в комбинации с даклатасвиром для лечения больных ХГС, инфицированных HCV генотипа 1b [23]. При планировании настоящего исследования были учтены и уроки исследования HALLMARK-DUAL [23]. В первую очередь это касается зависимости эффективности лечения от исходного полиморфизма в аминокислотных позициях 31 и/или 93 белка NS5A HCV. При наличии аминокислот “дикого” типа (L31 и Y93) частота стойкого вирусологического ответа (СВО) была близка к 100%, тогда как в случае аминокислотных замен, связанных с лекарственной устойчивостью, снижалась в 2-3 раза [24]. В связи с этим в клиническое исследование комбинации нарлапревир/ритонавир + даклатасвир не включали пациентов, имеющих такие аминокислотные замены.

Важные данные были получены в исследовании COMMIT по изучению эффективности и безопасности комбинации симепревира с даклатасвиром при лечении больных ХГС, инфицированных HCV генотипа 1b [9]. У больных компенсированным циррозом печени (ЦП) эффективность ПВТ была ниже, чем у пациентов с F3 стадией фиброза по METAVIR, а случаи вирусологической неудачи чаще встречались именно среди больных с ЦП. Соответственно, пациентов с F4 стадией фиброза печени по METAVIR не включали в настоящее исследование.

При разработке дизайна исследования учитывали также результаты исследования LEAGUE-1 по изучению эффективности и безопасности комбинации симепревира с даклатасвиром у больных ХГС, инфицированных HCV генотипа 1 [7]. Во-первых, эффективность 12- и 24-недельной терапии оказалась сходной, в связи с чем срок лечения схемой нарлапревир/ритонавир + даклатасвир составил 12 недель. Во-вторых, у больных с ЦП наблюдалось снижение эффективности комбинации симепревир + даклатасвир (особенно в группе пациентов с “нулевым” ответом на “двойную” терапию), что подтверждало нецелесообразность включения в настоящее исследование таких пациентов. В-третьих, случаи вирусологической неэффективности в основном отмечались у пациентов, инфицированных HCV генотипа 1a, поэтому в исследование нарлапревира/ритонавира + даклатасвира включали только пациентов с HCV генотипа 1b. Наконец, в-четвертых, в очередной раз была показана зависимость эффективности лечения от исходного полиморфизма L31 и/или Y93 в области NS5A-региона HCV.

Целью настоящего исследования было изучение эффективности и безопасности отечественного ингибитора NS3-протеазы нарлапревира, применяемого с ритонавиром, в комбинации с NS5A-ингибитором даклатасвиром у не получавших ранее ПВТ больных ХГС без ЦП, инфицированных HCV генотипа 1b.

Материал и методы

Эффективность и безопасность нарлапревира/ритонавира в комбинации с даклатасвиром в настоящее время изучается в многоцентровом открытом исследовании II фазы, зарегистрированном в базе данных ClinicalTrials.gov под номером NCT03485846. Проведение данного исследования было разрешено Министерством здравоохранения Российской Федерации и одобрено Советом по этике Министерства Здравоохранения Рос сийской Федерации, а также Неза ви си мыми этическими комитетами всех клинических центров, принимавших участие в исследовании. Исследование проводилось в соответствии с принципами надлежащей клинической практики согласно действующему российскому законодательству. Все больные до начала участия в исследовании дали письменное информированное согласие.

Критерии отбора. В исследования включали мужчин и женщин в возрасте от 18 до 70 лет с подтвержденным диагнозом ХГС, ранее не получавших ПВТ и инфицированных HCV генотипа 1b. Критериями включения в исследования были: концентрация HCV RNA на момент скрининга ≥10000 МЕ/мл; отсутствие признаков ЦП (биопсия печени в течение 2 лет до скрининга, указывающая на отсутствие ЦП, эластометрия с помощью аппарата Fibroscan® с результатом ≤12,5 кПа в течение 6 месяцев до начала лечения или FibroTest® ≤0,48 и APRI ≤1 на скрининге); соответствие лабораторным критериям на скрининге (АЛТ ≤10 верхних границ нормы, Hb ≥12 г/дл у мужчин и ≥11 г/дл у женщин, количество тромбоцитов ≥50000 клеток/мм^3, МНО ≤1,5 верхних границ нормы за исключением пациентов с гемофилией, сывороточный альбумин ≥3 г/дл, прямой билирубин ≤1,5 верхних границ нормы, HbA_{1c} ≤10%, клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта ≥60 мл/мин); отсутствие клинически значимых отклонений ЭКГ на скрининге. Все женщины и мужчины, способные иметь детей, использовали приемлемые методы контрацепции для предупреждения беременности в ходе исследования.

Критериями невключения в исследование были: предшествовавший опыт противовирусной терапии ХГС; сопутствующие HBV- или ВИЧ-инфекция; трансплантация в анамнезе; наличие онкологических, тяжелых психических и других заболеваний, которые не позволяли пациенту принять участие в исследовании. Из исследования исключали также пациентов, у которых на этапе скрининга выявлялись аминокислотные замены в NS5A-белке, связанные с лекарственной устойчивостью: Y93C/H/N/S и/или L31F/M/V/I.

Схема лечения. Все больные, соответствовавшие критериям отбора в исследование, в течение 12 недель получали нарлапревир 200 мг один раз в сутки, ритонавир 100 мг один раз в сутки и даклатасвир 60 мг один раз в сутки. После завершения лечения всех пациентов наблюдали в течение 24 недель (рис. 1).

Уровень HCV RNA измеряли с помощью TaqMan HCV Quantitative Test, версия 2.0 (Roche Diagnostics), с нижним

papers4_Layout 1 11.09.18 9:11 Page 37

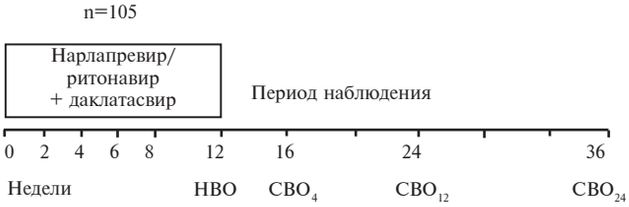

Рис. 1. Дизайн исследования. НВО – непосредственный вирусологический ответ, СВО – стойкий вирусологический ответ

порогом количественного определения и обнаружения 15 МЕ/мл.

Оценка эффективности. За первичную конечную точку эффективности была принята частота СВО через 12 недель после завершения терапии ($СВО_{12}$). К вторичным конечным точкам эффективности отнесены частота вирусологического ответа на момент окончания терапии, или непосредственного вирусологического ответа (НВО), СВО через 4 недели ($СВО_4$) и 24 недели после завершения терапии ($СВО_{24}$), вирусологического прорыва, рецидива. По протоколу при наступлении вирусологического прорыва исследуемую терапию следовало полностью прекратить. Вирусологический прорыв определяли как увеличение уровня HCV RNA на 1 log_{10} и более по сравнению с самым низким показателем или определяемый уровень HCV RNA во время лечения после первоначального снижения ниже предела обнаружения.

Оценка безопасности. Оценивали частоту нежелательных явлений (НЯ), серьезных НЯ, а также частоту любых НЯ, которые привели к отмене изучаемых препаратов, частоту существенных изменений показателей жизненно важных функций и клинико-лабораторных показателей.

Статистический анализ. Статистический анализ данных проводили в выборке всех включенных в исследование пациентов, получивших по крайней мере одну дозу исследуемой терапии (Full Analysis Set – FAS). Для описательной статистики непрерывные переменные представлены с указанием среднего значения, медианы, перцентилей 25 и 75, стандартного отклонения, минимального и максимального значения, количества имеющихся наблюдений. Категориальные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот в каждой категории.

В ходе статистического анализа оценивали превосходство комбинации нарлапревир/ритонавир + даклатасвир по частоте $СВО_{12}$ над "историческим" контролем, в качестве которого использовали частоту СВО (90%) у аналогичных пациентов, получавших симепревир в комбинации с пегилированными интерферонами [25]. Считалось, что если нижняя граница 95% доверительного интервала для зарегистрированной частоты $СВО_{12}$ превысит контрольное значение минус 12% (т.е составит минимум 78%), то частота излечения при применении изучаемого режима будет расцениваться как не уступающая контрольному показателю.

Результаты

В статье приводятся промежуточные результаты исследования по состоянию на 31 марта 2018 г. (исходная демографическая характеристика первой половины пациентов, n=51) и 25 мая 2018 г. (102 пациента, завершившие терапию, из которых у 79 доступны показатели $СВО_4$). Выборка оценки безопасности включала всех пациентов, получивших по крайней мере одну дозу исследуемой терапии; в промежуточный анализ безопасности включена первая половина пациентов (n=51; по состоянию на 31 марта 2018 г.).

Характеристика пациентов. В исследовании комбинированной схемы терапии нарлапревир/ритонавир + даклатасвир было скринировано 140 больных. Этап скрининга не прошли 35 пациентов по следующим причинам: наличие аминокислотных замен в NS5A-белке, связанных с лекарственной устойчивостью: Y93C/H/N/S и/или L31F/M/V/I, генотип HCV не 1b (n=7), изменения лабораторных показателей (n=10), HCV RNA <10000 МЕ/мл (n=1), невозможность соблюдения процедур протокола (n=2). У некоторых выбывших на этапе скрининга пациентов отмечалось сочетание нескольких указанных причин. Лечение в рамках протокола клинического исследования начали 105 пациентов.

Как указано выше, в статье приводятся исходные клинико-демографические показатели у 51 пациента, включенного в исследование до 31 марта 2018 г. Доли мужчин и женщин среди них были практически одинаковыми – 47,1% и 52,9%, соответственно (табл. 1). Возраст пациентов варьировался от 26 до 69 лет (в среднем 42,5±10,6 года). Все пациенты принадлежали к европеоидной расе. Длительность анамнеза ХГС составляла от 6 мес до 21,5 лет, медиана – 6,4 лет. Более половины больных (66,7%) на момент включения в исследование имели сопутствующие заболевания. Чаще всего (у 19,6%) диагностировали заболевания гепатобилиарной системы. Сопутствующую терапию получали 14 (27,5%) пациентов, в основном L-тироксин и антагонисты рецепторов ангиотензина II (валсартан, лозартан и олмесартан с гидрохлоротиазидом).

Динамика вирусной нагрузки. Во время приема комбинации нарлапревир/ритонавир + даклатасвир отмечалась быстрая динамика вирусной нагрузки (табл. 2.):

ТАБЛИЦА 1. Исходная характеристика пациентов (выборка FAS, n=51)

Показатели	Значения
Возраст, лет*	42,5±10,6
Диапазон	26-69
Медиана	41,0
Q1-Q3	36,0-48,0
Европеоидная раса, n (%)	51 (100,0)
Мужчины/женщины, n (%)	24 (47,1)/27 (52,9)
Способность иметь детей, n (%)**	19 (70,4)
Используют эффективные методы контрацепции, n (%)	19 (100,0)
Время с момента постановки диагноза, лет	7,50±5,57
Диапазон	0,5-21,5
Медиана	6,43
Q1-Q3	4,12-10,45
Рост, см	171,8±10,1
Диапазон	149-196
Медиана	172,0
Q1-Q3	164,0-178,0
Масса тела, кг	77,44±16,71
Диапазон	48,9-121,9
Медиана	74,10
Q1-Q3	64,00-90,80

Примечание: *на момент подписания информированного согласия, **только для женщин

papers4_Layout 1 11.09.18 9:11 Page 38

ТАБЛИЦА 2. Неопределяемый уровень HCV RNA в различных точках исследования (выборка FAS)

Недели лечения	n	Неопределяемая HCV RNA, n (%)*	95% доверительный интервал
2	51	27 (52,9)	38,5-67,1
4	51	48 (94,1)	83,8-98,8
6	50	50 (100)	92,9-100
8	51	51 (100)	93,0-100

Примечание: *процент рассчитан по отношению к числу больных на визите

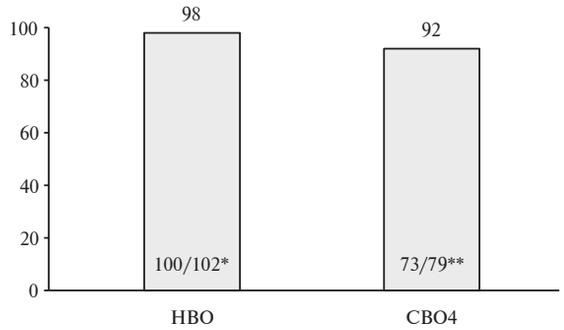

Рис. 2. Частота непосредственного (НВО) и стойкого вирусологического ответа (СВО) через 4 недели наблюдения (выборка FAS). *2 случая "вирусологического прорыва", **4 случая рецидива

через 2 недели терапии HCV RNA не определялась более чем у половины пациентов (52,9%), через 4 недели – у 94,1%, а через 6 и 8 недель – у 100%.

Частота вирусологического ответа. НВО был достигнут у 100 (98%) из 102 пациентов, завершивших лечение. В двух случаях наблюдался вирусологический прорыв (рис. 2). Среди пациентов, которых наблюдали в течение 4 недель после завершения лечения, частота $СВО_4$ составила 92% (73/79). У 4 пациентов развился рецидив вирусной инфекции (рис. 2).

Безопасность терапии. Во время лечения НЯ были зарегистрированы у 18 (35,3%) из 51 пациента, включенного в промежуточный анализ. Ни одно из зарегистрированных НЯ не возникло более чем у 2 (3,9%) пациентов. Чаще всего встречались НЯ со стороны крови и лимфатической системы: как минимум одно НЯ из этой группы наблюдалось у 8 (15,7%) пациентов. Следующими по частоте были неврологические и желудочно-кишечные нарушения и отклонения результатов лабораторных исследований, которые зарегистрировали у 6 (11,8%), 3 (5,9%) и 3 (5,9%) пациентов, соответственно. У 12 (23,5%) пациентов НЯ были расценены как легкие, а у 6 (11,8%) – как средне-тяжелые. Тяжелых или серьезных НЯ, а также случаев прекращения лечения из-за НЯ отмечено не было.

Среди НЯ, связанных, по мнению исследователя, с приемом нарлапревира/ритонавира, наличие определенной причинно-следственной связи было отмечено в 3 (5,9%) случаях: дисгевзия у двух пациентов и бессонница у одного. По мнению исследователей, у 16 (31,4%) пациентов НЯ могли быть связаны с приемом даклатасвира. Чаще всего они относились к категории "изменения со стороны крови и лимфатической системы": по крайней мере одно НЯ из этой группы наблюдалось у 7 (13,7%) пациентов.

Обсуждение

В Российской Федерации расчетное число число инфицированных HCV достигает 4-5 млн человек, причем основной пик заболеваемости приходится на людей трудоспособного возраста (20-49 лет) [26]. В настоящее время у трети инфицированных (1-2 млн человек) имеются показания для безотлагательного начала ПВТ, однако ежегодно лечение получают не более 10000 пациентов. При этом 70-80% применяемых схем ПВТ основаны на препаратах пегилированного интерферона-α [27]. В аспекте стратегии ВОЗ по эрадикации HCV-инфекции к 2030 г. доступность в Российской Федерации для пациентов с ХГС высокоэффективных и безопасных безинтерфероновых схем лечения, в том числе на основе отечественных препаратов, становится крайне актуальной [28].

Комбинация нарлапревир/ритонавир + даклатасвир является сочетанием ингибиторов NS3- и NS5A-регионов HCV первого поколения. Подобное сочетание препаратов прямого противовирусного действия в настоящее время представлено комбинациями даклатасвир + асунапревир и даклатасвир + симепревир. Эффективность 24-недельной комбинированной терапии даклата свиром и асунапревиром у первичных больных, инфицированных HCV генотипа 1b, составила 91% [23], а эффективность 12- и 24-недельной терапии даклатасвиром и симепревиром – 81% и 89%, соответственно [7]. В обоих исследованиях показана зависимость частоты СВО от наличия аминокислотных замен в 31 и/или 93 положениях NS5A-белка, связанных с лекарственной устойчивостью. В исследовании COMMIT среди первичных пациентов с F3-F4 стадиями фиброза печени, у которых отсутствовали указанные аминокислотные замены, частота СВО при применении комбинации даклатасвир + симепревир в течение 12-24 недель составила 86% [9].

Промежуточные результаты настоящего исследования показали, что 12-недельная терапия нарлапревиром/ритонавиром + даклатасвиром обеспечивает высокую частоту НВО (98%) с очень низкой частотой вирусологических прорывов (у 2 из 102 больных). Этот факт отличает изученную схему от комбинации даклатасвир + симепревир. Низкая частота вирусологических прорывов, скорее всего, объясняется "бустирующим" эффектом ритонавира. На данном этапе частоту СВО 4 оценивали примерно у 3/4 пациентов, получавших нарлапревир/ритонавир + даклатасвир. В этой выборке она составила 92% и не уступала таковой в исследованиях HALLMARK-DUAL, COMMIT и LEAGUE-1 [7,9,23]. Тем не менее, в настоящее время нет данных о частоте $СВО_{12}$, поэтому сравнивать эффективность схемы нар-

papers4_Layout 1 11.09.18 9:11 Page 39

лапревир/ритонавир + даклатасвир с “историческим” контролем преждевременно.

Профиль безопасности схемы нарлапревир/рито - навир + даклатасвир был хорошим, а частота НЯ, определенно связанных с применением нарлапревира/ритонавира, составила всего 6%. Во время лечения не было зарегистрированных тяжелых или серьезных НЯ, а также случаев прекращения терапии из-за НЯ.

Заключение

Результаты промежуточного анализа многоцентрового открытого исследования II фазы у ранее не получавших ПВТ больных ХГС без ЦП, инфицированных HCV генотипа 1b, продемонстрировали высокую эффективность и безопасность отечественного препарата нарлапревир, применяемого совместно с ритонавиром, в комбинации с даклатасвиром.

1. World Health Organization 2017, Global hepatitis report, 2017 Publication date: April 2017 Languages: English ISBN: 978-92-4-156545-5; http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/.
2. Ahmed KT, Almashhrawi AA, Ibdah JA, et al. Is the 25-year hepatitis C marathon coming to an end to declare victory? World J Hepatol 2017;9(21):921-9.
3. AASLD/ IDSA HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. www.hcvguidelines.org.
4. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol 2018; 69(2):461-511.
5. Ющук Н.Д. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. М., ГЭОТАР-Медиа, 2017, 96 с.
6. Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н., Щаницына С.Е. Комбинация даклатасвира и асунапревира в лечении хронического гепатита С у больных, инфицированных HCV 1 генотипа. Клин фармакол тер 2015;4:34-8.
7. Zeuzem S, Hézode C, Bronowicki JP, et al, LEAGUE-1 Study Team. Daclatasvir plus simeprevir with or without ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. J Hepatol 2016;64(2):292-300.
8. Alavian SM, Rezaee-Zavareh MS. Daclatasvir-based treatment regimens for hepatitis C virus infection: A systematic review and meta-analysis. Hepat Mon 2016;16(9):e41077.
9. Hézode C, Almasio PL, Bourgeois S, et al. Simeprevir and daclatasvir for 12 or 24 weeks in treatment-naïve patients with hepatitis C virus genotype 1b and advanced liver disease. Liver Int 2017;37(9):1304-13.
10. Kao JH, Yu ML, Chen CY, et al. Twelve-week ravidasvir plus ritonavir-boosted danoprevir and ribavirin for non-cirrhotic HCV genotype 1 patients: A phase 2 study. J Gastroenterol Hepatol 2018;33(8):1507-10.
11. Kumada H, Chayama K, Rodrigues L, et al. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected Japanese patients with or without cirrhosis. Hepatology 2015;62(4):1037-46.
12. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Знойко О.О. и др. Эффективность и безопасность отечественного ингибитора протеазы нарлапревира у первичных и ранее леченных пациентов с хроническим гепатитом С, вызванным вирусом 1-го генотипа, без цирроза печени (результаты исследования PIONEER). Рос журнал гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017;27(6):41-51.
13. Taremi SS, Beyer B, Maher M, et al. Construction, expression, and characterization of a novel fully activated recombinant single-chain hepatitis C virus protease. Protein Sci 1998;7(10):2143-49.
14. Tong X, Arasappan A, Bennett F, et al. Preclinical characterization of the antiviral activity of SCH 900518 (narlaprevir), a novel mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus NS3 protease. Antimicrob Agents Chemother 2010;54(6):2365-70.
15. Malcolm BA, Liu R, Lahser F, et al. SCH 503034, a mechanism-based inhibitor of hepatitis C virus NS3 protease, suppresses polyprotein maturation and enhances the antiviral activity of alpha interferon in replicon cells. Antimicrob Agents Chemother 2006;50(3):1013-20.
16. Reesink HW, Bergmann JF, de Bruijne J, et al. Safety and antiviral activity of SCH 900518 administered as monotherapy and in combination with peginterferon alfa-2b to naive and treatment-experienced HCV-1 infected patients. J Hepatol 2009;50(Suppl. 1):S35-6.
17. de Bruijne J, Bergmann JF, Reesink HW, et al. Antiviral activity of narlaprevir combined with ritonavir and pegylated interferon in chronic hepatitis C patients. Hepatology 2010;52(5):1590-9.
18. Vierling J, Poordad F, Lawitz E, et al. Once daily narlaprevir (SCH 900518) in combination with PegIntron (peginterferon alfa-2b)/ribavirin for treatment-naive subjects with genotype-1 CHC: interim results from NEXT-1, a phase 2a study. 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2009). Boston. October 30-November 1, 2009. Abstract LB4.
19. Бурневич Э.З., Тихонова Н.Ю., Щаницина С.Е. Нарлапревир, бустированный ритонавиром, в комбинации с пегилированным интерфероном-альфа и рибавирином в лечении хронического гепатита С. Клин фармакол тер 2014;5:34-9.
20. Isakov V, Koloda D, Tikhonova N, et al. Pharmacokinetics of the new hepatitis C virus NS3 protease inhibitor narlaprevir following single-dose use with or without ritonavir in patients with liver cirrhosis. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60(12):7098-104.
21. Herbst DA, Reddy KR. NS5A inhibitor, daclatasvir, for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. Expert Opin Investig Drugs 2013;22(10):1337-46.
22. Smolders EJ, Kanter CT, Grintjes K, et al. Sixty milligram daclatasvir is the right dose for hepatitis C virus treatment in combination with etravirine and darunavir/ritonavir. AIDS 2016;30(9):1491-3.
23. Manns M, Pol S, Jacobson IM, et al; HALLMARK-DUAL Study Team. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study. Lancet 2014;384(9954):1597-605.
24. McPhee F, Suzuki Y, Toyota J, et al. High sustained virologic response to daclatasvir plus asunaprevir in elderly and cirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 1b without baseline NS5A polymorphisms. Adv Ther 2015;32(7):637-49.
25. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2014;384:403-13.
26. 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.
27. Hatzakis A, Chulanov V, Gadano AC, et al. The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infections with today's treatment paradigm - volume 2. J Viral Hepat 2015;22(Suppl. 1):26-45.
28. Global Health Sector Strategy on viral hepatitis, 2016—2021. Geneva: World Health Organization; 2016; http://www.who.int/hepatitis/publications/hep-elimination-by-2030-brief/en.

Efficacy and safety of narlaprevir/ritonavir and daclatasvir combination in the treatment naive, noncirrhotic patients with hepatitis C virus genotype 1b

E.Z. Burnevich, D.A. Gusev, O.O. Znoyko, E.A. Klimova, V.P. Chulanov, S.N. Batskikh, S.N. Kizhlo, N.A. Mamonova, E.P. Tarkhova, E.N. Krasavina, M.Yu. Samsonov, N.D. Yushuk

Aim. To investigate the efficacy and safety of the Russian NS3 serine protease inhibitor narlaprevir boosted by ritonavir in combination with the NS5A inhibitor daclatasvir in the treatment naïve, noncirrhotic patients with HCV-1b.

Material and methods. Male or female treatment naïve patients with HCV-1b (at the age of 18 to 70 years) were enrolled in the multicenter, open-label, phase II study (NCT03485846). All patients were treated with narlaprevir 200 mg QD plus ritonavir 100 mg QD and daclatasvir 60 mg QD for 12 weeks. Plasma HCV RNA concentration was measured with TaqMan HCV Quantitative Test, version 2.0 (Roche Diagnostics), which has a limit of quantification and detection of 15 IU/mL. The interim results of the study are presented.

Results. Changes in the viral load were studied in 51 patients (24 males, median age of 42.5±10.6). At 2 weeks of antiviral therapy, HCV RNA was not detected in 52.9% of patients, at 4 weeks in 94.1% of patients, and at 6 and 8 weeks in 100% patients. End of treatment response was achieved in 100 (98%) of 102 patients, who started antiviral treatment, and sustained virologic response at Week 4 following the end of treatment was achieved in 73 (92%) of 79 patients. All adverse events were mild to moderate by severity. No serious or severe adverse events were revealed.

Conclusion. Results of the interim analysis showed high efficacy and safety of narlaprevir boosted with ritonavir in combination with daclatasvir.

Key words. *Chronic hepatitis C, antiviral therapy, narlaprevir, daclatasvir.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (4), 35-39.

papers4_Layout 1 11.09.18 9:11 Page 40

Эндоскопическая картина верхних отделов желудочно-кишечного тракта на фоне приема различных нестероидных противовоспалительных препаратов

А.Е. Каратеев, Е.Ю. Погожева, Е.С. Филатова, В.Н. Амирджанова

ФГБНУ НИИР им. В.А.Насоновой

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – один из главных инструментов лечения скелетно-мышечной боли. Однако НПВП могут вызывать различные нежелательные явления, наиболее известным из которых является НПВП-гастропатия. Основной метод диагностики этой патологии – эндоскопическое исследование.

Цель. Оценить влияние различных НПВП на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ данных эндоскопического исследования у 6341 пациента с ревматическими заболеваниями (82,9% женщин, возраст 50,8±15,7 лет), наблюдавшихся с 2007 по 2016 гг. Все больные не менее 2-х недель принимали различные НПВП, в том числе нимесулид – 2315 (35,9%), диклофенак – 1543 (24,0%), мелоксикам – 1177 (18,3%), кетопрофен – 257 (4,0%), индометацин – 141 (2,2%), ацеклофенак – 215 (3,4%), ибупрофен – 118 (1,8%), эторикоксиб – 408 (6,3%), целекоксиб – 193 (3,0%), другие НПВП – 64 (1,0%). Оценивали наличие эрозий (поверхностных дефектов слизистой оболочки), множественных эрозий (≥10) и язв (дефект стенки ≥5 мм, имеющий видимую глубину). Дополнительно проведено сравнение частоты множественных эрозий и язв у больных, получавших эторикоксиб и диклофенак, в зависимости от наличия основных факторов риска НПВП-гастропатии: язвенного анамнеза, возраста ≥65 лет, сопутствующего приема низких доз аспирина.

Результаты. Частота множественных эрозий и язв при использовании коксибов – эторикоксиба и целекоксиба составила 5,4% и 5,7% и была достоверно ниже ($p<0,05$), чем при лечении диклофенаком (12,0%), кетопрофеном (12,7%), индометацином (13,2%) и ибупрофеном (18,8%). У больных с язвенным анамнезом, пациентов в возрасте ≥65 лет и больных, принимавших низкие дозы аспирина, частота множественных эрозий и язв на фоне использования эторикоксиба и диклофенака составила, соответственно, 9,7% и 24,4% ($p<0,001$), 8,9% и 16,0% ($p<0,05$), 11,3% и 30,1% ($p<0,001$).

Заключение. Коксибы, в частности, эторикоксиб, вызывают развитие НПВП-гастропатии существенно реже, чем “традиционные” НПВП. Даже у больных с высоким риском НПВП-гастропатии, язвы и множественные эрозии на фоне приема эторикоксиба возникают с гораздо меньшей частотой, чем на фоне приема диклофенака.

Ключевые слова. *НПВП, НПВП-гастропатия, язва, факторы риска, эторикоксиб, диклофенак.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (4), 40-45.

Адрес: Москва, 115522, Каширское ш., д. 34а

Облегчение страданий больного – принципиально важная задача медицинской помощи. Центральное место имеет быстрое и максимально полное купирование боли – самого мучительного симптома заболеваний человека. Особое значение анальгетическая терапия имеет при ревматических заболеваниях (РЗ), так как боль – это кардинальное проявление поражения суставов и позвоночника, определяющее снижение качества жизни, потерю трудоспособности и способствующее прогрессированию коморбидных заболеваний.

Незаменимым инструментом контроля боли при РЗ были и остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Широкий спектр фармакологических эффектов этих лекарств – блокада циклооксигеназы (ЦОГ) 2 и снижение синтеза важнейшего медиатора воспаления простагландина E_2, опосредованное снижение экспрессии провоспалительных цитокинов и нейромедиаторов, подавление активации металлопротеиназ, NO-синтетазы, дифференциации и активации остеокластов и др., позволяют рассматривать НПВП как универсальное патогенетическое обезболивающее и противовоспалительное средство [1].

Однако НПВП могут вызывать различные нежелательные явления (НЯ) [1,2]. Наиболее известным из них является НПВП-гастропатия – повреждение слизистой оболочки желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки, возникающее на фоне приема НПВП и проявляющееся развитием эрозий и язв. Патогенез НПВП-гастропатии связан с блокадой ЦОГ-1 (структурного аналога ЦОГ-2) в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, что приводит к снижению синтеза цитопротективных простагландинов и повышению риска пептического изъязвления под действием соляной кислоты, содержащейся в желудочном соке. НПВП-гастропатия представляет реальную опасность, поскольку может осложниться угрожающими жизни

papers4_Layout 1 11.09.18 9:11 Page 41

состояниями, такими как кровотечение или перфорация [3-5]. Важно отметить, что частота развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта не зависит от способа введения НПВП (парентеральный, пероральный), поскольку действие лекарственного препарата в организме носит системный характер.

Основным методом диагностики НПВП-гастропатии является эндоскопическое исследование – эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Ее проведение показано всем больным, принимающим НПВП, если у них появляются какие-либо признаки поражения желудочно-кишечного тракта, или имеются факторы риска НПВП-гастропатии [1,2].

Выявление эрозий и язв слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки, в том числе бессимптомных, имеет важное клиническое значение. Ведь источником большей части опасных желудочно-кишечных кровотечений становятся именно язвы или множественные эрозии. Кроме того, механизмы развития НПВП-индуцированных эрозий и язв и желудочно-кишечного кровотечения, по сути, едины. Это позволяет рассматривать эндоскопические изменения желудочно-кишечного тракта как “суррогатный маркер” более опасной патологии [6,7]. Поэтому развитие изменений слизистой оболочки, выявляемых при эндоскопическом исследовании, относится к основным методам оценки негативного влияния НПВП на желудочно-кишечный тракт. Хорошо известно, что более безопасные для желудочно-кишечного тракта НПВП, которые относятся к селективным ЦОГ-2 ингибиторам (коксибы), существенно реже вызывают эндоскопические изменения, чем неселективные НПВП (н-НПВП) [1,8]. Следует отметить, что в нашей стране было проведено относительно немного крупных исследований, в которых сравнивалось влияние различных НПВП на верхние отделы желудочно-кишечного тракта, хотя эта тема представляет несомненный интерес для практикующих врачей и организаторов медицины.

Целью исследования было сравнение частоты эрозий и язв желудка и/или двенадцатиперстной кишки, выявленных при ЭГДС на фоне приема различных НПВП.

Материал и методы

Мы провели ретроспективный анализ данных эндоскопического исследования пациентов с различными РЗ, регулярно (на протяжении не менее 2-х недель) принимавших НПВП. Пациенты были обследованы в клинике ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой за период с 2007 по 2016 г. Во всех случаях ЭГДС проводили по направлению лечащего врача при наличии общих показаний для эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В анализ не включали пациентов с заболеваниями, при которых поражение желудочно-кишечного тракта является одним из характерных висцеральных проявлений (прогрессирующий системный склероз, болезнь Шегрена, болезнь Бехчета, системные васкулиты). В исследование не включали также больных, принимавших низкие дозы аспирина (≤500 мг/сут) в качестве антиагреганта, но не получавших другие НПВП.

Оценивали наличие эрозий (поверхностных дефектов слизистой оболочки), множественных эрозий (≥10) и язв (дефект стенки желудочно-кишечного тракта ≥5 мм, имеющий видимую глубину).

Средние значения количественных значений представлены в виде M±σ. Достоверность различий количественных параметров оценивали с помощью Т-теста Стьюдента, распределения ранговых переменных – с помощью критерия χ^2, показателя отношения шансов (ОШ) и точного теста Фишера. Значение ОШ приведено с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты

Результаты ЭГДС оценивали у 6431 больного, среди которых преобладали женщины среднего возраста с ревматоидным артритом, спондилоартритами, остеоартритом, подагрическим артритом и системной красной волчанкой (СКВ) (табл. 1). У многих пациентов имелись факторы риска НПВП-гастропатии, в том числе возраст ≥65 лет (19,5%), язвенный анамнез (10,1%), сопутствующий прием низких доз аспирина или других антитромботических средств (варфарин, клопидогрел, низкомолекулярный гепарин, дабигатран или ривароксабан) (12,8%).

Больные на момент проведения ЭГДС принимали следующие НПВП: нимесулид – 2315 (35,9%), диклофенак – 1543 (24,0%), мелоксикам – 1177 (18,3%), кетопрофен – 257 (4,0%), индометацин – 141 (2,2%), ацеклофенак – 215 (3,4%), ибупрофен – 118 (1,8%), другие н-НПВП – 64 (1,0%). Коксибы получали менее 10% пациентов, в том числе эторикоксиб (Аркоксиа®, MSD) – 408 (6,3%) и целекоксиб – 193 (3,0%).

Язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки

ТАБЛИЦА 1. Характеристика исследуемой группы (n=6431)

Показатели	Значения
Женщины/мужчины, %	82,9/17,1
Возраст, годы	50,8±15,7
Диагноз, %	
Ревматоидный артрит	57,6
Спондилоартрит	17,4
Остеоартрит	15,1
Подагра	3,7
СКВ	2,5
Другие*	3,7
Факторы риска НПВП-гастропатии, %	
Возраст ≥65 лет	19,5
Язвенный анамнез	10,1
Низкие дозы аспирина	8,4
Другие антитромботические средства	4,4
Глюкокортикостероиды	25,0
Базисные противовоспалительные препараты, %	
Метотрексат	29,1
Лефлуномид	7,2
Сульфасалазин	6,2
Аминохинолиновые	2,5
Другие**	1,2
Генно-инженерные биологические препараты, %	5,5
Ингибиторы протонной помпы, %	21,7

Примечание: *Неспецифическая боль в спине, пирофосфатная артропатия, реактивный артрит, ревматическая патология околосуставных мягких тканей, ревматическая полимиалгия, рецидивирующий полихондрит, дермато/полимиозит. **Азатиоприн, циклофосфамид, микофенолата мофетил, циклоспорин, хлорамбуцил

papers4_Layout 1 11.09.18 9:11 Page 42

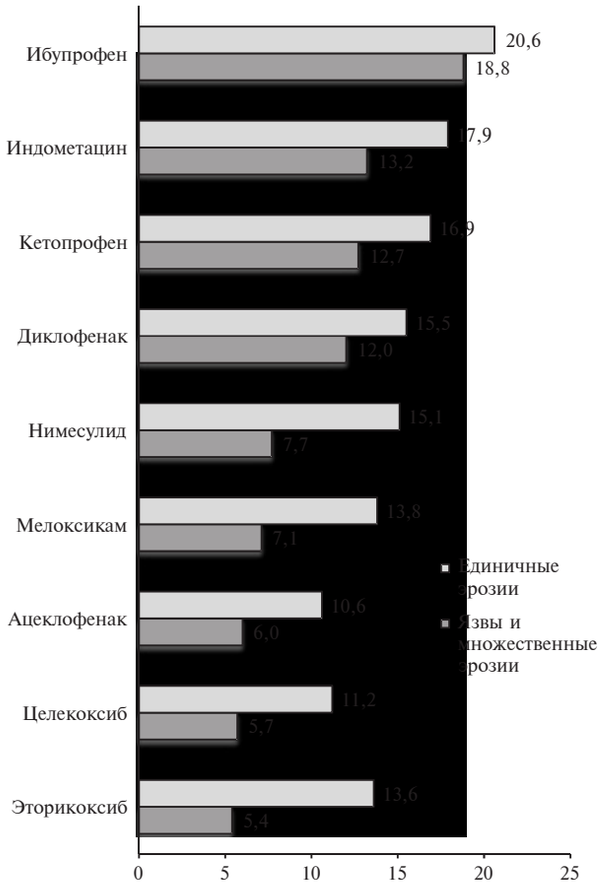

Рис. 1. Частота (%) эндоскопических изменений при использовании различных НПВП

были выявлены у 383 (5,9%) из 6431 обследованного пациента, в том числе язвы желудка – у 262 (4,0%), язвы двенадцатиперстной кишки – у 84 (1,3%), сочетание язв желудка и двенадцатиперстной кишки – у 34 (0,5%), язвы гастроэнтероанастомоза – у 3 (0,04%). Множественные эрозии определялись у 266 (4,1%) пациентов, а единичные эрозии – у 1042 (16,2%).

На рис. 1 приведена частота язв и множественных эрозий, а также единичных эрозий слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, выявленных у пациентов, принимавших различные НПВП. При лечении коксибами язвы и множественные эрозии наблюдались значительно реже, чем при применении н-НПВП. Различие в частоте язв и множественных эрозий у больных, получавших эторикоксиб и целекоксиб, и пациентов, принимавших диклофенак, кетопрофен, индометацин и ибупрофен, было статистически достоверным ($p<0,05$), в то время как у больных, получавших нимесулид и мелоксикам, частота язв и множественных эрозий была недостоверно выше, чем при лечении коксибами.

Частота единичных эрозий была ниже у пациентов, получавших эторикоксиб (Аркоксиа ®) и целекоксиб, однако различие было достоверным только по сравнению с кетопрофеном, индометацином и ибупрофеном ($p<0,05$).

Важным аспектом оценки негативного влияния НПВП на желудочно-кишечный тракт является определение частоты НЯ у пациентов, имеющих факторы риска НПВП-гастропатии, у которых выше всего вероятность развития серьезных осложнений. В целом по группе наличие язвенного анамнеза повышало вероятность развития язв и множественных эрозий более чем в 3 раза (ОШ 3,77; 95% ДИ 2,84-5,11, $p<0,0001$), прием низких доз аспирина – также более чем в 3 раза (ОШ 3,17; 95% ДИ 2,07-4,85, $p<0,0001$), возраст ≥65 лет – почти в 2 раза (ОШ 1,98; 95% ДИ 1,40-2,81, $p<0,0001$). При этом прием глюкокортикостероидов ассоциировался с недостоверным снижением частоты осложнений, связанных с приемом НПВП (ОШ 0,79; 95% ДИ 0,55-1,17, $p=0,102$).

Мы сравнили частоту язв и множественных эрозий слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта у больных, получавших эторикоксиб (Аркоксиа ®) и диклофенак, в зависимости от наличия таких факторов риска, как язвенный анамнез, прием низких доз аспирина, возраст ≥65 лет и прием глюкокортикостероидов (рис. 2). Выбор этих двух НПВП определялся тем, что первый чаще всего использовался среди коксибов, а второй – среди н-НПВП. Частота желудочно-кишечных осложнений у больных с язвенным анамнезом, пациентов, принимавших низкие дозы аспирина, и у пожилых людей была существенно выше, чем в общей группе. Прием глюкокортикостероидов не оказывал значимого влияния на развитие язв и множественных эрозий. При этом во всех случаях частота этих изменений у пациентов, принимавших эторикоксиб, была достоверно ниже, чем у больных, получавших диклофенак ($p<0,05$).

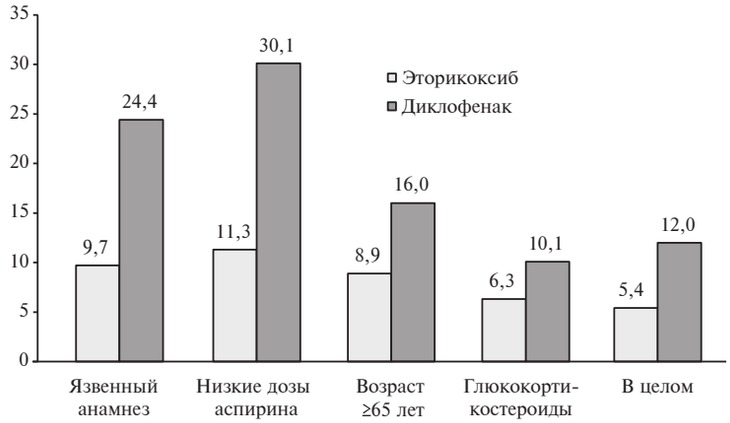

Рис. 2. Сравнение частоты (%) язв и множественных эрозий у пациентов, принимавших эторикоксиб (n=408) и диклофенак (n=1543) и имевших факторы риска НПВП-гастропатии. Все различия между группами достоверные ($p<0,05$).

papers4_Layout 1 11.09.18 9:11 Page 43

Обсуждение

Полученные нами данные подтверждают известный факт: “ульцерогенный” потенциал разных НПВП значительно отличается, а у коксибов он существенно меньше, чем у н-НПВП. При использовании селективных ЦОГ-2 ингибиторов (в частности, эторикоксиба), частота серьезных изменений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта – язв и множественных эрозий оказалась в 2-3 раза ниже, чем при лечении диклофенаком, кетопрофеном, индометацином и ибупрофеном.

Наличие основных факторов риска НПВП-гастропатии, в том числе язвенного анамнеза, пожилого возраста и сопутствующего приема низких доз аспирина, существенно повышало вероятность развития эндоскопических изменений желудочно-кишечного тракта при применении как н-НПВП, так и коксибов. Тем не менее, частота язв и множественных эрозий у больных с этими факторами риска при применении эторикоксиба была достоверно ниже, чем при лечении диклофенаком.

В целом полученные нами данные полностью соответствуют результатам серии международных рандомизированных контролируемых исследований, в которых проводилось сравнение коксибов и н-НПВП. Так, опубликованы результаты крупных 12-недельных рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучали динамику эндоскопической картины на фоне приема эторикоксиба в максимальной суточной дозе 120 мг и “традиционных” НПВП [9,10].

В первом исследовании приняли участие 742 больных (средний возраст 54 года) ревматоидным артритом и остеоартритом. У 9% из них имелся язвенный анамнез, более 35% пациентов принимали глюкокортикостероиды, около 5% – низкие дозы аспирина. Пациенты первой группы получали эторикоксиб (Аркоксиа®) 120 мг/сут, второй – напроксен 1000 мг/сут, третьей – плацебо. ЭГДС проводили до начала лечения, через 6 и 12 недель. Важно отметить, что большинство больных до начала исследования уже принимали НПВП, поэтому у 14%, 13% и 17% пациентов трех групп, соответственно, при первой ЭГДС были выявлены единичные или множественные эрозии (их наличие, в отличие от язв желудочно-кишечного тракта, не было критерием исключения из исследования). Через 12 недель язвы размером ≥3 мм определялись у 7,4%, 25,3% и 1,4% пациентов, принимавших эторикоксиб, напроксен и плацебо, соответственно. Разница между группами эторикоксиба и напроксена была высоко достоверной ($p<0,001$). Аналогичные данные были получены при анализе частоты язв размером ≥5 мм, которые выявили у 6,6%, 18,9% и 0,9% больных, соответственно. Среднее число эрозий слизистой оболочки желудка/двенадцатиперстной кишки при приеме эторикоксиба и плацебо практически не изменилось (оно увеличилось на 0,2 и 0,2, соответственно), в то время как в группе напроксена среднее число эрозий возросло на 3,8 ($p<0,001$) [9].

Во второе рандомизированное контролируемое исследование, проводившееся по сходному протоколу, были включены 680 больных остеоартритом (средний возраст 62 года). Примерно у 9% из них имелся язвенный анамнез. В отличие от первого исследования, пациенты не получали глюкокортикостероиды. Они были распределены на три группы и принимали эторикоксиб (Аркоксиа®) 120 мг/сут, ибупрофен 2400 мг/сут или плацебо. Перед началом терапии эрозии слизистой оболочки желудка/двенадциперстной кишки были выявлены у 16%, 15% и 20% больных в трех группах, соответственно. Как и в первом исследовании, язвы желудка/двенадцатиперстной кишки в группе эторикоксиба развивались существенно реже, чем в группе ибупрофена. Язвы размером ≥3 мм были выявлены у 8,2%, 17,0% и 1,9% больных трех групп, соответственно, а размером ≥5 мм – у 6,2%, 12,3% и 0,5%. Среднее число эрозий не изменилось в группах эторикоксиба и плацебо и возросло на 1,63 в группе ибупрофена ($p<0,05$) [10].

Следует отметить, что для эторикоксиба (Аркоксиа®) была доказана и более низкая частота опасных желудочно-кишечных осложнений, в том числе кровотечений и перфорации язв. По данным мета-анализа результатов рандомизированных клинических исследований, завершенных к 2003 г. (n=5441), у больных, принимавших эторикоксиб в дозе 60-120 мг/сут, суммарная частота желудочно-кишечных кровотечений, перфораций и клинически выраженных язв составила 1,24% и была в 2 раза ниже, чем у пациентов, получавших различные н-НПВП – 2,48% ($p<0,001$) [11].

Недавно были опубликованы результаты мета-анализа 9 рандомизированных контролируемых исследований, в которых сравнивали безопасность эторикоксиба и н-НПВП. Риск желудочно-кишечных осложнений при применении этого препарата был существенно ниже, чем при приеме напроксена и ибупрофена: ОШ 0,67 (95% ДИ 0,59–0,76; $p<0,00001$) и 0,59 (95% ДИ 0,48–0,72; $p<0,00001$), соответственно [12].

Серьезной проверкой безопасности эторикоксиба (Аркоксиа®), как в отношении желудочно-кишечного тракта, так и сердечно-сосудистой системы, стала программа MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term) – наиболее масштабное исследование НПВП в мировой практике. В это рандомизированное контролируемое исследование был включен 34701 больной остеоартритом и ревматоидным артритом, которые в течение 1,5 лет непрерывно принимали эторикоксиб 60 или 90 мг/сут или диклофенак 150 мг/сут. При этом в ходе программы MEDAL предлагалось моделировать реальную клиническую практику – у больных с факторами риска НПВП-гастропатии допускалось применение ингибиторов протонной помпы, а при наличии сердечно-сосудистых факторов риска – низких доз аспирина [13,14]. Суммарная частота осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта на фоне лечения эторикоксибом оказалась существенно ниже по сравнению с таковой в группе диклофенака – 1,0% и 1,4%, соответственно ($p<0,001$). Кроме того,

papers4_Layout 1 11.09.18 9:11 Page 44

прием эторикоксиб приходилось прерывать из-за желудочно-кишечных осложнений значительно реже, чем прием диклофенака – 8,6% и 11,2% (p<0,001). Необходимо отметить, что число сердечно-сосудистых катастроф, в том числе инфаркта миокарда, ишемического инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин, достоверно не отличалось при использовании эторикоксиба и диклофенака. Это подтверждало тот факт, что селективность в отношении ЦОГ-2 не является основным фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений при приеме НПВП, а коксибы не отличаются от других НПВП по этому показателю.

Результаты исследования MEDAL позволили также оценить роль факторов риска развития серьезных желудочно-кишечных осложнений. В группах эторикоксиба и диклофенака значения ОШ при наличии факторов риска были следующими: возраст ≥65 лет – 2,25 (95% ДИ 1,84-2,76) и 4,09 (95% ДИ 2,82-5,92), соответственно, язвенный анамнез – 2,57 (95% ДИ 1,94-3,39) и 3,23 (95% ДИ 2,09-5,00), прием низких доз аспирина – 2,34 (95% ДИ 1,87-2,92) и 3,41 (95% ДИ 2,33-5,00), прием глюкокортикостероидов – 1,85 (95% ДИ 1,41-2,43) и 2,09 (95% ДИ 1,29-3,38). Таким образом, при наличии факторов риска вероятность желудочно-кишечных осложнений в большей степени увеличивалась у пациентов, принимавших диклофенак [15]. В целом наши данные соответствуют результатам этого анализа, за исключением оценки роли глюкокортикостероидов как фактора риска НПВП-гастропатии. В нашем исследовании они не оказывали негативного влияния на риск развития язв и множественных эрозий. Однако этот факт может объясняться различием выборок исследований.

Наше исследование проводилось в реальной клинической практике и предполагало анализ результатов ЭГДС у больных, у которые имелись симптомы, указывающие на поражение желудочно-кишечного тракта, или факторы риска НПВП-гастропатии. Тем более удивительно, что частота язв в нашей работе оказалась существенно ниже, чем в исследовании R. Hunt и соавт. [9]. Так, мы наблюдали язвы желудка и двенадцатиперстной кишки у 5,9% обследованных пациентов, большинство из которых получали н-НПВП. В исследованиях наших зарубежных коллег частота язв размером >5 мм составила 19% при использовании ибупрофена и 17% – напроксена. Это различие может иметь следующее объяснение. Данные R. Hunt и соавт. представляют собой результаты клинического исследования, в котором выбор НПВП проводился по “искусственному” принципу, связанному с необходимостью в рандомизации. Поэтому больные, имевшие факторы риска, такие как язвенный анамнез, пожилой возраст и прием низких доз аспирина, получали н-НПВП в высоких дозах без какой-либо профилактики. В реальной клинической практике такая ситуация невозможна: врач, планируя использовать НПВП, оценивает возможный риск, и если он достаточно высок, рекомендует более безопасные препараты и назначает гастропротективные средства. Так, каждый пятый пациент, прошедший ЭГДС в нашей клинике, получал ингибиторы протонной помпы. Вероятно, проведение эффективной профилактики и выбор НПВП с учетом риска осложнений определили меньшую частоту язв у обследованных нами больных по сравнению с таковой в клинических исследованиях.

Тем не менее, полученные нами данные еще раз подчеркивают значимость проблемы НПВП-гастропатии. Серьезные эндоскопические изменения (язвы и множественные эрозии слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта) встречались достаточно часто: более чем у 10% пациентов, принимавших н-НПВП, и 5% больных, получавших коксибы. В большинстве случаев НПВП-гастропатия не сопровождалась выраженными субъективными симптомами, что затрудняло ее своевременную диагностику. Очевидно, что у таких пациентов имеется риск развития угрожающих жизни осложнений, таких как желудочно-кишечное кровотечение, при продолжении приема НПВП без дополнительных методов профилактики.

В связи с этим необходимо обучение врачей методам оценки риска и контроля желудочно-кишечных осложнений, связанных с приемом НПВП. Применение более безопасных НПВП, каких как эторикоксиб (Аркоксиа®), у пациентов с факторами риска НПВП-гастропатии может рассматриваться как важнейшая мера по снижению частоты опасных желудочно-кишечных осложнений.

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология 2018;56:1-29.
2. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. J Pharm Pharm Sci 2013;16(5):821-47
3. Melcarne L, García-Iglesias P, Calvet X. Management of NSAID-associated peptic ulcer disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2016;10(6):723-33.
4. Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. Drug Healthc Patient Saf 2015;7:31-41.
5. Biecker E. Diagnosis and therapy of non-variceal upper gastrointestinal bleeding. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2015;6(4):172-82.
6. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. Lancet 2017;390:613-24.
7. Andrew Moore R. Endoscopic ulcers as a surrogate marker of NSAID-induced mucosal damage. Arthritis Res Ther 2013;15 Suppl 3:S4.
8. Yang M, Wang HT, Zhao M, et al. Network meta-analysis comparing relatively selective COX-2 inhibitors versus coxibs for the prevention of NSAID-induced gastrointestinal injury. Medicine (Baltimore) 2015;94(40):e1592.
9. Hunt RH, Harper S, Callegari P, et al. Complementary studies of the gastrointestinal safety of the cyclo-oxygenase-2-selective inhibitor etoricoxib. Aliment Pharmacol Ther 2003;17(2):201-10.
10. Hunt RH, Harper H, Watson DJ, et al. The gastrointestinal safety of the COX-2 selective inhibitor etoricoxib assessed by both endoscopy and analysis of upper gastrointestinal events. Am J Gastroenterol 2003;98(8):1725-33.
11. Ramey D, Watson D, Yu C, et al. The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib vs. non-selective NSAIDs: an updated combined analysis. Curr Med Res Opin 2005;21(5):715-22.
12. Feng X, Tian M, Zhang W, Mei H. Gastrointestinal safety of etoricoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A meta-analysis. PLoS One 2018;13(1): e0190798.
13. Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. Lancet 2007;369:465-73.
14. Cannon C, Curtis S, Fitzgerald G, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. Lancet 2006;368(9549):1771-81.
15. Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al. Risk factors for NSAID-associated upper GI clinical events in a long-term prospective study of 34701 arthritis patients. Aliment Pharmacol Ther 2010;32(10):1240-8.

papers4_Layout 1 11.09.18 9:12 Page 45

Upper gastrointestinal tract endoscopic injury in patients treated with different nonsteroidal anti-inlammatory drugs

A.E. Karateev, E.Yu. Pogozheva, E.S. Filatova, V.N. Amirdjanova

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the main treatment for musculo-skeletal pain. However, they can cause different side effects, including NSAID-gastropathy, that can be detected by endoscopy.

Aim. To evaluate the effects of different NSAIDs on the upper gastrointestinal tract.

Material and methods. We retrospectively studied the results of upper gastrointestinal tract endoscopy in 6341 patients with rheumatic diseases (82.9% females, average age 50.8±15.7 years), who were admitted to our clinic in 2007-2016. All patients were treated with various NSAIDs for at least two weeks, including nimesulid (n=2315; 35.9%), diclofenac (n=1543; 24.0%), meloxicam (n=1177; 18.3%), ketoprofen (n=257; 4.0%), indomethacin (n=141; 2.2%), acelofenac (n=215; 3.4%), ibuprofen (n=118; 1.8%), etoricoxib (n=408; 6.3%), celecoxib (n=193; 3.0%), other NSAIDs (n=64; 1.0%). We evaluated the presence of the gastrointestinal erosions, multiple erosions (≥10) and ulcers and compared the occurence of the multiple erosions and ulcers in patients treated with etoricoxib and diclofenac depending on the presence of the risk factors for the NSAID-gastropathy (a history of gastrointestinal ulcer, age of ≥65 years, concomitant intake of low-dose aspirin).

Results. Treatment with etoricoxib (5.4%) and celecoxib (5.7%) was associated with a signicantly lower ($p<0.05$) occurence of the multiple erosions and ulcers compared with diclofenac (12.0%), ketoprofen (12.7%), indomethacin (13.2%) and ibuprofen (18.8%). In patients with the risk factors for NSAID-gastropathy, treatment with etoricoxib resulted in a significantly lower frequency of the multiple erosions and ulcers compared with diclofenac (a history of gastrointestinal ulcer: 9.7% and 24.4%, respectively, $p<0.001$, age of ≥65 years: 8.9% and 16.0%, $p<0.05$, concomitant intake of low-dose aspirin: 11.3% and 30.1%, $p<0.001$).

Conclusion. Coxibs, including etoricoxib, induced NSAID-gastropathy significantly more rarely than nonselective NSAIDs, even in patients with the risk factors for NSAID-gastropathy.

Key words. *NSAIDs, NSAID-gastropathy, risk factors, etoricoxib, diclofenac.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (4), 40-45.

papers4_Layout 1 11.09.18 9:12 Page 46

Распространенность и основные проявления поражения почек у пациентов с болезнью Фабри

Е.А. Каровайкина[1], С.В. Моисеев[1,2], Н.М. Буланов[1], А.С. Моисеев[2], Н.Р. Носова[1], В.В. Фомин[1]

[1] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
[2] Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Цель. Изучить основные проявления поражения почек у пациентов с болезнью Фабри, а также распространенность различных стадий хронической болезни почек (ХБП) и ее исходы в данной популяции.

Материал и методы. В ретроспективное исследование были включены 95 пациентов с болезнью Фабри, диагноз которой был подтвержден при ферментном и молекулярно-генетическом исследовании. Стадию ХБП определяли в соответствии с рекомендациями KDIGO 2012 года и Научного общества нефрологов России 2016 года. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI. Для определения тяжести болезни Фабри использовали индекс Mainz Severity Score index (MSSI) и скорректированный по полу и возрасту MSSI.

Результаты. Поражение почек было выявлено у 83 (87,4%) пациентов (60 мужчин и 23 женщины) в возрасте в среднем 39,8±11,9 лет. У мужчин частота поражения почек была достоверно выше, чем у женщин (93,8% и 74,2% соответственно, p=0,01). Первые симптомы поражения почек были обнаружены у мужчин в среднем на 10 лет раньше, чем у женщин (p=0,01). У большинства пациентов первым установленным симптомом вовлечения почек была протеинурия (59,0%). Практически у всех женщин с нефропатией (95,7%) имелась ХБП 1 и 2 стадии, в то время как у 53,3% мужчин диагностирована ХБП 1-3 стадии, а у 46,7% – 4 и 5 стадии. Вклад почечного компонента в суммарный балл MSSI был выше среди пациентов, получающих лечение гемодиализом (p<0,0001). Основными исходами заболевания у пациентов с болезнью Фабри была терминальная стадия хронической почечной недостаточности (n=27) и смерть (n=7).

Заключение. У российских пациентов с болезнью Фабри отмечается высокая распространенность поражения почек, которое определяет общую тяжесть течения заболевания. Необходимо проявлять повышенную настороженность в отношении болезни Фабри при выявлении протеинурии или снижения СКФ неясного происхождения у молодых мужчин.

Ключевые слова. *Болезнь Фабри, нефропатия Фабри, хроническая болезнь почек.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (4), 46-52.

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

Болезнь Фабри – это орфанная Х-сцепленная лизосомальная болезнь накопления, распространенность которой в популяции составляет 50-100 случаев на 1 млн населения [1]. В основе патогенеза заболевания лежит гетерозиготная мутация в гене GLA, приводящая к снижению или полному отсутствию активности фермента α-галактозидазы А и, как следствие, отложению гликосфинголипидов в различных тканях и органах, в том числе в почках [2]. Накопление глоботриозилцерамида происходит во всех структурах нефрона: в подоцитах, проксимальных и дистальных канальцах, перитубулярных капиллярах, в интиме и медии сосудов, что ведет к формированию гиалиноза артерий, прогрессирующему склерозу клубочков и интерстициальному фиброзу [3].

При классическом варианте болезни Фабри первые типичные симптомы (нейропатическая боль, ангиокератомы, вихревидная кератопатия, желудочно-кишечные нарушения) появляются в возрасте 9-17 лет, а субклинические признаки поражения почек (альбуминурия и гиперфильтрация) обычно формируются позднее – в возрасте 20-30 лет [4]. При естественном течении болезни Фабри хроническая болезнь почек (ХБП) прогрессирует до терминальной стадии, требующей начала почечной заместительной терапии, к началу пятого десятилетия жизни [5]. Поражение почек нередко определяет прогноз пациентов, поскольку приводит к преждевременной инвалидизации и выраженному снижению качества жизни [6]. По данным российского исследования, распространенность болезни Фабри среди мужчин, получающих лечение программным гемодиализом, может достигать 0,5% [7].

Патогенетическая терапия болезни Фабри рекомбинантным ферментом α-галактозидазой А стала доступна с 2001 года [8,9]. В Российской Федерации зарегистрированы два препарата – агалсидаза альфа (Репла гал, Shire) и агалсидаза бета (Фабразим, Sanofi Gen zyme). В Европейском Союзе для лечения болезни Фабри одобрен также мигаластат, который стабилизирует структуру α-галактозидазы А при определенных мутациях гена GLA [10-12]. Ферментозаместительная терапия (ФЗТ) замедляет скорость снижения функции почек у пациентов с болезнью Фабри [13-15]. Лечение более эффективно, если его начинают на ранних стадиях нефропатии, когда еще отсутствуют протеинурия и сни-

papers4_Layout 1 11.09.18 9:12 Page 47

жение СКФ [16,17]. Знание спектра клинических проявлений поражения почек при болезни Фабри облегчит раннюю диагностику этого редкого заболевания и будет способствовать своевременному назначению ФЗТ [18,19].

Целью исследования было изучить основные проявления поражения почек у пациентов с болезнью Фабри, а также распространенность различных стадий хронической болезни почек (ХБП) и ее исходы в данной популяции.

Материал и методы

В ретроспективное исследование включали взрослых пациентов с болезнью Фабри, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева с 2010 г. по 2018 г. Диагноз болезни Фабри устанавливали на основании следующих критериев [20]:

1) наличие мутации гена GLA;
2) снижение активности α-галактозидазы А в высушенных каплях крови у мужчин;
3) наличие одного из следующих признаков:
   a. по крайней мере одно типичное проявление болезни Фабри (нейропатическая боль, ангиокератомы, вихревидная кератопатия);
   b. повышение концентрации глоботриаозилсфингозина (лизо-GL3) в высушенных каплях крови;
   c. наличие у родственника определенного диагноза болезни Фабри и такой же мутации гена GLA.

Активность α-галактозидазы А измеряли методом тандемной масс-спектрометрии. Ферментное и молекулярно-генетическое исследования проводили в лабораториях Национального научно-практического центра здоровья детей Минздрава РФ или Медико-генетического научного центра. Содержание лизо-GL3 измеряли методом тандемной масс-спектрометрии в лабораториях Centogene AG (Росток, Германия) или Archimed Life Science GmbH (Вена, Ав стрия).

При отсутствии у пациента критериев определенного диагноза болезни Фабри и наличии ХБП для подтверждения диагноза проводили морфологическое исследование нефробиоптата с применением электронной микроскопии [21].

Стадию ХБП определяли в соответствии с рекомендациями KDIGO 2012 года и Научного общества нефрологов России 2016 года [22,23]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI. Количественное определение альбуминурии проводили турбидиметрическим методом. Протеинурию определяли как суточную экскрецию белка с мочой >0,3 г. Протеинурией нефротического уровня считали суточную экскрецию белка с мочой >3,5 г.

Для оценки тяжести болезни Фабри использовали Mainz Severity Score index (MSSI), предложенный C. Whybra и соавт. [24]. Индекс тяжести болезни Фабри состоит из четырех компонентов, оценивающих по отдельности общие проявления болезни, признаки поражения почек, сердца и головного мозга. Протеинурия оценивается в 4 балла, снижение концентрационной функции почек или СКФ<60 мл/мин/1,73м^2 – в 8 баллов, терминальная стадия хронической почечной недостаточности (тХПН) или повышение сывороточного уровня креатинина более 300 мкмоль/л – в 12 баллов, потребность в заместительной почечной терапии (ЗПТ) – в 18 баллов. Максимальное значение почечного раздела индекса MSSI равно 18 баллам, а максимальное значение индекса MSSI – 76 баллов. Суммарное значение индекса MSSI <20 баллов расценивается как легкая тяжесть течения болезни Фабри, 20-40 баллов – как средняя, >40 баллов – как тяжелая. Для определения вклада поражения почек в общую тяжесть болезни Фабри рассчитывали отношение почечного индекса MSSI к суммарному значению индекса. Рассчитывали также скорректированный по полу и возрасту индекс MSSI, который был разработан D. Hughes и соавт. [25].

Описательный статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 10 (StaSoft Inc.). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные для количественных показателей с нормальным распределением представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения. Данные для количественных показателей с распределением, отличавшимся от нормального, приведены в виде медианы и межквартильного размаха. Данные для качественных переменных представлены в виде абсолютных частот и доли в процентах. Медианы количественных показателей сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с помощью точного критерия Фишера. Различия считали достоверными при величине p<0,05.

Результаты

Характеристика пациентов. В ретроспективное исследование были включены 95 пациентов с болезнью Фабри, в том числе 60 мужчин (табл. 1). Средний возраст пациентов составил 39,8±11,9 (от 19 до 70) лет и был сопоставимым у мужчин и женщин. У 27 (28,4%) пациентов диагноз болезни Фабри был установлен в результате скрининга, проводившегося в отделениях гемодиализа по всей России, а у 49 (51,6%) – с помощью семейного скрининга. У 86 (90,5%) пациентов имелись классические проявления болезни Фабри. Частота нейропатической боли (эпизоды жгучей боли в кистях и стопах, возникающей при лихорадке, физической нагрузке, стрессе и быстрых изменениях температуры окружающей среды, при отсутствии других причин нейропатии, в частности сахарного диабета или хронической алкогольной интоксикации) была сопоставимой у мужчин и женщин, в то время как ангиокератомы (поверхностные ангиомы, локализующиеся на передней брюшной стенке, в частности внутри или вокруг пупка, в паховой области, на ягодицах, верхних конечностях, губах) и сниженное потоотделение достоверно чаще встречались у мужчин, а вихревидная кератопатия (коричнево-золотистые отложения в роговице в виде волнообразных линий, исходящих из одной центральной точки) – несколько чаще у женщин. Более чем у 2/3 больных имелись признаки поражения центральной нервной системы (очаги в белом веществе головного мозга или инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе) и сердца (гипертрофия миокарда, очаги фиброза). На момент обследования 22 пациента получали ФЗТ в течение в среднем 28,5 месяцев (агалсидаза альфа – 12, агалсидазой бета – 10).

Поражение почек. Поражение почек было выявлено у 83 (87,4%) пациентов, в том числе у 60 мужчин и 23 женщин. Частота поражения почек у мужчин была достоверно выше, чем у женщин (93,8% и 74,2%, соответственно, p=0,01). Первые симптомы поражения почек были обнаружены в возрасте 32 (25; 43) лет, при

papers4_Layout 1 11.09.18 9:12 Page 48

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов с болезнью Фабри

Показатели	Все (n=95)	Мужчины (n=64)	Женщины (n=31)	p
Возраст, лет	39 (31; 49)	39 (32; 47)	39 (30; 54)	0,44
Возраст дебюта болезни Фабри, лет	13 (7; 20)	11 (7; 17)	17 (10; 35)	0,031
Классические проявления, n (%)	86 (90,5)	57 (89,1)	29 (93,5)	0,39
Нейропатическая боль	76 (80,0)	51 (79,7)	25 (80,6)	0,57
Ангиокератомы	42 (44,2)	37 (57,8)	5 (16,1)	0,0001
Вихревидная кератопатия	46/75 (61,3)	25/46 (54,3)	21/29 (72,4)	0,093
Гипогидроз/ангидроз	51 (53,7)	41 (64,1)	10 (32,3)	0,0034
Поражение почек, n (%)	83 (87,4)	60 (93,6)	23 (74,2)	0,011
Поражение головного мозга, n (%)				
Очаги в белом веществе на МРТ	46/82 (56,1)	31/54 (57,4)	15/28 (53,6)	0,46
Инсульт	16 (16,8)	13 (20,3)	3 (9,7)	0,16
Поражение сердца, n (%)				
Гипертрофия миокарда	55 (57,9)	43 (67,2)	12 (38,7)	0,008
Очаги фиброза на МРТ	18/73 (24,7)	13/46 (20,3)	5/27 (18,5)	0,26
ФЗТ, n (%)	22 (23,2)	18 (28,1)	4 (12,9)	0,14
Агалсидаза альфа	12 (12,6)	9 (14,1)	3 (9,7)	0,40
Агалсидаза бета	10 (10,5)	9 (14,1)	1 (3,2)	0,10
Длительность лечения, месяцы	28,5 (12,5; 55)	39 (22,5; 57,5)	12,5 (10,5; 16,0)	0,038
Индекс MSSI, n (%)				
<20	32/80 (40,0)	17/55 (30,9)	15/25 (60,0)	0,014
20-40	35/80 (43,8)	26/55 (47,3)	9/25 (36,0)	0,24
>40	13/80 (16,2)	12/55 (21,8)	1/25 (4,0)	0,039

этом у мужчин – в среднем на 10 лет раньше, чем у женщин (p=0,01) (табл. 2). У большинства пациентов первым установленным симптомом вовлечения почек были протеинурия (59,1%) или микроальбуминурия (24,1%), а у 12,1% – изолированное снижение СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2.

У 14 пациентов проведено морфологическое исследование нефробиоптата. В 10 случаях при электронной микроскопии описана классическая картина поражения почек: наличие пенистых клеток, “зебровидных” включений и “миелоидных” тел (рис. 1 и 2). В 2 случаях биопсия оказалась неинформативной, а у 2 больных была выполнена только световая микроскопия, продемонстрировавшая картину нефросклероза.

Стадии ХБП и выраженность протеинурии. На момент обследования у большинства пациентов (59,0%) диагностировали ХБП 1 и 2 стадии, причем начальные стадии поражения почек среди женщин (82,6%) выявляли достоверно чаще, чем среди мужчин (50,0%; p=0,0058). Среднее значение протеинурии у пациентов с ХБП 1 и 2 стадии составило 98,8 (57,4; 289,5) мг/сут и не отличалось у мужчин и женщин. Максимальное значение протеинурии за весь период наблюдения у пациентов, составляющих в настоящее время диализную когорту, было выше, чем у пациентов, не нуждающихся в ЗПТ (1,74 [0,85; 3,1] и 0,22 [0,1; 0,8] г/л, p<0,001, соответственно, табл. 2). Протеинурия нефротического уровня за все время болезни наблюдалась только у 6 (7,2%) пациентов, 4 из которых в настоящее время получают лечение программным гемодиализом. Случаев развернутого нефротического синдрома мы не наблюдали.

Выраженное снижение функции почек (СКФ<30 мл/мин/1,73 м^2) у мужчин наблюдалось достоверно чаще (46,7%), чем у женщин (4,3%, p=0001). Практически у всех женщин (95,7%) отмечено умеренное снижение СКФ, в то время как почти у половины (46,7%) мужчин диагностировали ХБП 4-5 стадии (табл. 1).

Индекс тяжести болезни Фабри (MSSI). Медиана MSSI среди пациентов с нефропатией Фабри (n=69)

ТАБЛИЦА 2. Почечные проявления у пациентов Фабри (n=83)

Показатели	Все (n=83)	Мужчины (n=60)	Женщины (n=23)	p
Возраст, лет	39 (31; 49)	39 (32; 48)	40 (30; 53)	0,44
Возраст дебюта болезни Фабри, лет	13 (7; 19)	11 (7; 17)	19 (11; 35)	0,03
Возраст на момент регистрации первого почечного симптома, лет	32,0 (25; 43)	29,5 (21; 39)	40,5 (28;50)	0,01
Первый симптом поражения почек, n (%)				
Микроальбуминурия	20 (24,1)	10 (16,7)	10 (43,5)	0,014
Протеинурия	49 (59,1)	38 (63,3)	11 (47,8)	0,15
Снижение СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2	10 (12,1)	8 (13,3)	2 (8,7)	0,44
Стадии ХБП на момент обследования, n (%)				
С1	27 (32,5)	19 (31,6)	8 (34,8)	0,49
С2	22 (26,5)	11 (18,3)	11 (47,8)	0,0085
С3	5 (6)	2 (3,3)	3 (13)	0,13
С4	1 (1,2)	1 (1,6)	0	0,72
С5	28 (33,7)	27 (45)	1 (4,3)	0,0002
Лечение гемодиализом, n (%)	27 (32,5)	26 (43,3)	1 (4,3)	0,0003
Трансплантация почки, n (%)	3 (3,6)	3 (5)	0	0,37
Биопсия почки, n (%)	14 (16,9)	13 (21,7)	1 (4,3)	-
Картина болезни Фабри	10 (12,0)	9 (15,0)	1 (4,3)	-

papers4_Layout 1 11.09.18 9:12 Page 49

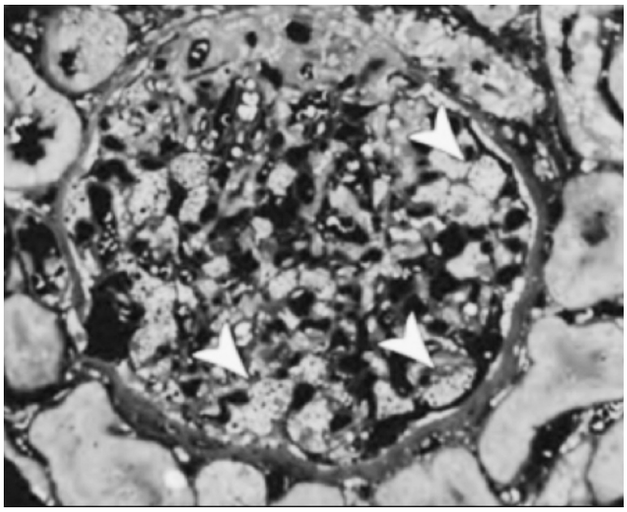

Рис. 1. Световая микроскопия нефробиоптата (краситель Ниссля, ×400). Стрелкой указаны депозиты в подоцитах, мезангиальных и эндотелиальных клетках у мужчины с болезнью Фабри [3]

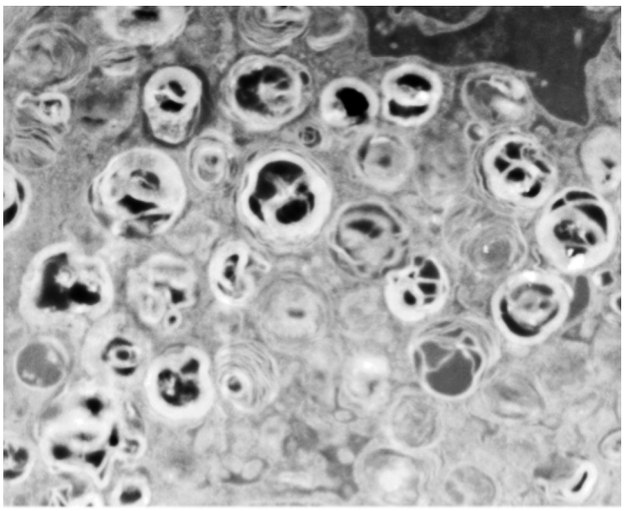

Рис. 2. Электронная микроскопия нефробиоптата (×8000). "Зебровидные" включения и "миелоидные" тела в цитоплазме подоцита

составила 27 (18; 38) баллов. У мужчин она была достоверно выше (29 [18; 40] баллов), чем у женщин (17 [14; 25] баллов; p=0,0003). При этом величина индекса MSSI у пациентов без тХПН (n=53) не различалась у мужчин и женщин и составила 18,5 (16; 27) баллов. Скоррек тированный по полу и возрасту индекс MSSI был достоверно выше в группе пациентов, получающих ЗПТ, по сравнению с таковым у больных без тХПН (19,6 [16,2; 21,8] и 8,1 [3,7; 12,5], соответственно; p<0,0001, табл. 3).

Вклад суммарного балла, отражающего степень поражения почек, в общее значение индекса MSSI составил 36,9% (20,5; 44,4) у мужчин и 25,0% (19,0; 27,5) у женщин, различия между группами были недостоверны (p=0,1). Тем не менее, вклад почечного компонента в суммарный балл MSSI был достоверно выше в группе пациентов, получающих лечение гемодиализом (43,4%), по сравнению с пациентами без тХПН (22,2%; p<0,0001).

Исходы заболевания у пациентов с нефропатией. Лечение программным гемодиализом получали 27 (32,5%) пациентов, в том числе 26 мужчин. ЗПТ начинали в возрасте 39 (32; 45) лет. От момента регистрации первого почечного проявления до развития тХПН проходило в среднем 46 (6; 85) месяцев. У большинства пациентов, получавших ЗПТ, также как и у остальных пациентов, первым признаком поражения почек была протеинурия более 300 мг/сут (n=19). Однако у части больных в этой группе нефропатия проявлялась изолированным снижением СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 (досто-

ТАБЛИЦА 3. Сравнительная характеристика пациентов с тХПН и без тХПН

Показатели	тХПН (гемодиализ, n=27)	Без тХПН (n=53)	p
Возраст, лет	45 (36; 51)	37 (29; 47)	0,007
Мужчины, n (%)	26 (96,3)	31 (58,5)	0,0002
Первый симптом нефропатии, n (%)			
Микроальбуминурия	0	20 (37,7)	<0,0001
Протеинурия	19 (70,4)	29 (54,7)	0,13
Снижение СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2	6 (22,2)	2 (3,8)	0,016
Классические проявления, n (%)			
Нейропатическая боль	21 (77,8)	45 (84,9)	0,31
Ангиокератомы	13 (48,2)	24 (45,3)	0,49
Вихревидная кератопатия	7/21 (33,3)	38/50 (76,0)	0,0009
Поражение ЦНС, n (%)			
Очаги в белом веществе	17/20 (85,0)	24/48 (50,0)	0,0063
Инсульт	8 (29,6)	6 (11,3)	0,045
Поражение сердца, n (%)			
Гипертрофия миокарда	24 (88,9)	33 (62,3)	0,011
Очаги фиброза на МРТ	6/13 (46,1)	8/48 (16,7)	0,035
Индекс MSSI, n (%)	*n=20*	*n=46*	
<20	0	24 (52,2)	<0,0001
20-40	9 (45,0)	22 (47,8)	0,52
>40	11 (55,0)	0	<0,0001
Максимальная протеинурия, г/л	1,74 (0,85; 3,10)	0,22 (0,10; 0,80)	<0,0001
Летальный исход, n (%)	7 (26)	0	0,0003

Примечание: из анализа исключены пациенты, перенесшие трансплантацию почки

papers4_Layout 1 11.09.18 9:12 Page 50

верно чаще, чем у пациентов без тХПН; табл. 3).

Семь (7,4%) из 95 пациентов с болезнью Фабри умерли. Все они были мужчинами и получали лечение программным гемодиализом. Средний возраст на момент летального исхода составил 43 (39; 45) лет. Всем умершим пациентам диагноз болезни Фабри был установлен после начала ЗПТ в возрасте 40,4 (36; 43) лет; никто из них не получал ФЗТ. Средняя длительность лечения гемодиализом составила 48 месяцев (от 5 до 83 месяцев). Причинами смерти были внезапная сердечная смерть (n=5), острое нарушение мозгового кровообращения (n=1) и осложнение онкологического заболевания в виде перитонита (n=1).

Обсуждение

К настоящему времени в клинике им. Е.М. Тареева обследованы большинство российских взрослых пациентов с болезнью Фабри, у которых отмечена высокая распространенность ХБП (87,4%). Высокая частота ХБП была частично обусловлена тем, что у трети пациентов диагноз болезни Фабри был установлен в результате скрининга, проводившегося в отделениях гемодиализа по всей России [7]. По данным разных авторов, частота поражения почек при данном заболевании варьируется от 11 до 70% [4,26-29]. В большой выборке пациентов (n=366), включенных в международный регистр FOS (Fabry Outcome Survey), распространенность нефропатии составила 50% [30]. Следует отметить, что частота и тяжесть любых висцеральных проявлений болезни Фабри, в том числе почечных, нарастают с возрастом в результате прогрессирующего накопления гликосфинголипидов в органах и тканях и, соответственно, зависят от демографических показателей исследованной выборки пациентов.

Распространенность ХБП при болезни Фабри достоверно выше среди мужчин и достигает 93,8% [4,31]. По данным Fabry Registry, среди 1262 пациентов с ХБП преобладали больные с начальными стадиями поражения почек (72% мужчин и 87% женщин), а группу пациентов с выраженным снижением СКФ составляли преимущественно мужчины [31]. В нашем исследовании были получены сходные результаты. Так, у большинства обследованных нами пациентов была диагностирована ХБП 1 и 2 стадии. Более того, в этой группе преобладали женщины. Напротив, практически у половины мужчин отмечено наличие тХПН, и почти все из них получали лечение программным гемодиализом на момент установления диагноза. У остальных мужчин наблюдалось начальное снижение функции почек.

Таким образом, большинство обследованных нами пациентов можно условно разделить на две группы: с начальными стадиями ХБП и с тХПН. Мужчины были достаточно равномерно представлены в обеих группах, в то время как практически все женщины вошли в группу пациентов с начальным снижением почечной функции (ХБП 1 и 2 стадии). Это наблюдение, может быть обусловлено несколькими факторами. Во-первых, заболевание является сцепленным с Х-хромосомой, поэтому у мужчин обычно отмечается более тяжелое течение болезни Фабри, в частности более быстрое прогрессирование поражения почек, чем у женщин. Во-вторых, тяжесть болезни увеличивается с возрастом [27,28]. Средний возраст пациентов на момент обследования не различался среди мужчин и женщин и составил 39,8±11,9 лет. У мужчин к этому возрасту, как правило, уже имеется выраженное поражение почек, в то время как у женщин только появляются первые признаки нефропатии [27]. И наконец, у трети пациентов, среди которых практически все были мужчинами, диагноз был установлен в результате скрининга в отделениях гемодиализа, проводившегося путем измерения активности α-галактозидазы А в высушенных каплях крови. У мужчин с классическим вариантом болезни Фабри активность этого фермента всегда резко снижена или не определяется, в то время как у женщин она может быть нормальной по крайней мере в трети случаев. В связи с этим определение активности α-галактозидазы А сегодня не считают надежным методом скрининга болезни Фабри в различных группых риска, в частности среди пациентов диализных отделений.

В предшествующих исследованиях у мужчин первые признаки поражения почек выявляли на 10 лет раньше, чем у женщин [4], что подтверждается и нашими данными. Первые симптомы нефропатии у российских пациентов с болезнью Фабри были впервые зарегистрированы в возрасте 29 лет у мужчин и в возрасте 40 лет у женщин. По данным A. Mehta и соавт., наиболее частым первым признаком поражения почек является протеинурия [30]. Среди обследованных нами пациентов поражение почек также в большинстве случаев дебю тировало с альбуминурии/протеинурии. В разных исследованиях было показано, что выраженность протеинурии ассоциируется с тяжестью течения нефропатии, темпом ее прогрессирования, а также худшим ответом на ФЗТ [13,32]. По данным Fabry Registry, уровень суточной экскреции белка с мочой на 1 стадии ХБП составил 629±925 мг у мужчин и 402±867 мг у женщин, а на терминальной стадии почечной недостаточности суточная протеинурия достигала 2368±2418 мг у мужчин и 2672±1825 мг у женщин [31]. В другом исследовании D. Warnock и соавт. выявили 112-кратный риск увеличения темпа прогрессирования почечной недостаточности у мужчин и 12-кратный – у женщин с соотношением альбумина/креатинина в моче более 1 г/г по сравнению с пациентами, у которых этот показатель был менее 0,3 г/г [16]. Необходимо отметить, что в российской когорте пациентов с болезнью Фабри максимальное значение протеинурии за весь период течения ХБП также было достоверно выше у пациентов, получающих в настоящее время ЗПТ. Про - теинурия нефротического уровня встречалась довольно редко, поэтому представляется сложным оценить ее взаимосвязь с другими показателями.

Высокая распространенность ХБП в российской когорте пациентов с болезнью Фабри оказывала влия-

papers4_Layout 1 11.09.18 9:12 Page 51

ние на общую тяжесть течения данного заболевания. Среди обследованных нами пациентов суммарный MSSI у мужчин был достоверно выше, чем у женщин (в среднем на 10 баллов). Таким образом, у мужчин наблюдалась в основном средняя степень тяжести течения болезни Фабри, а у женщин – легкая. Этот факт может быть обусловлен тем, что практически все пациенты, получающие ЗПТ, были мужчинами. При исключении из анализа диализной когорты пациентов MSSI не различался у мужчин и женщин и составил 18,5 (16; 27) баллов, что указывает на легкую степень тяжести болезни Фабри у пациентов без тХПН. Скорректированный по полу и возрасту MSSI в группе больных с тХПН (19,6 баллов) также был достоверно выше, чем у остальных пациентов (8,1 баллов). Вклад почечного балла в общее значение MSSI был достоверно выше среди пациентов, получающих лечение диализом, и достигал 43,4%. Таким образом, тяжесть течения болезни Фабри у российских пациентов в значительной мере определяется поражением почек.

Основными исходами у пациентов с нефропатией Фабри были тХПН, требующая начала лечения программным гемодиализом, и смерть. По данным Fabry Registry (n=1359), у 14% мужчин и 2% женщин с болезнью Фабри была начата ЗПТ в возрасте в среднем 38 лет. У 76% мужчин и 80% женщин СКФ в дебюте заболевания была ниже 60 мл/мин/1,73 м^2 [33]. В нашей популяции возраст пациентов на момент начала лечения программным гемодиализом был сходным, однако распространенность тХПН была значительно выше. Так, прогрессирование ХБП до терминальной стадии отмечено у 45% мужчин в течение 46 месяцев от момента регистрации первого почечного проявления. У 12% пациентов поражение почек проявлялось изолированным снижением СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2, что достоверно чаще регистрировали в диализной когорте больных.

В опубликованном ранее исследовании средняя продолжительность жизни мужчин с болезнью Фабри находилась в пределах 50 лет, причем риск смерти был на 10% выше, чем в популяции [5]. Резкое увеличение смертности происходило после 35 лет [6]. Тем не менее, риск смерти диализных пациентов с болезнью Фабри был на 30% ниже, чем пациентов с тХПН диабетической этиологии [34]. Среди наших диализных пациентов умерли 7 мужчин в возрасте в возрасте от 34 до 58 лет, в среднем, через 48 месяцев после начала лечения программным гемодиализом. Другие авторы отмечают более длительную выживаемость пациентов с тХПН. Так, в работе A.Ortiz и соавт. время от начала ЗПТ до смерти составило 11 лет, а основными причинами смерти были сердечно-сосудистые события (63%) и острое нарушение мозгового кровообращения (17%) [33]. Среди наших пациентов пятеро умерли внезапно, а один – от повторного инсульта.

Заключение

ХБП часто встречается у пациентов с болезнью Фабри, особенно у мужчин, и вносит существенный вклад в общую тяжесть болезни. Наиболее частым ранним признаком нефропатии Фабри является альбуминурия/протеинурия. У мужчин отмечено более тяжелое течение заболевания с более быстрым развитием клинических исходов в возрасте до 50 лет. Подозревать болезнь Фабри необходимо, в первую очередь, у молодых мужчин при наличии протеинурии или снижения СКФ неясного происхождения. У большинства пациентов с нефропатией Фабри имелись классические проявления заболевания, в том числе нейропатическая боль, ангиокератомы, вихревидная кератопатия, снижение или отсутствие потоотделения, т.е. диагноз можно было заподозрить клинически на ранних стадиях заболевания. Для своевременной диагностики заболевания важное значение имеют также биопсия почки и анализ семейного анамнеза. Необходимо обращать внимание на различные проявления, которые могут указывать на болезнь Фабри, такие как тХПН, инсульт или внезапная сердечная смерть в молодом возрасте у близких родственников.

1. Meikle P, Hopwood J, Clague A, Carey W. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999;281(3):249-54.
2. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Моисеев С.В. и др. Диагностика и лечение болезни Фабри. Клин фармакол тер 2013;22(2):11–20.
3. Fogo A, Bostad L, Svarstad E, et al. Scoring system for renal pathology in Fabry disease: Report of the International Study Group of Fabry Nephropathy (ISGFN). Nephrol Dial Transplant 2010;25(7):2168–77.
4. Eng C, Fletcher J, Wilcox WR, et al. Fabry disease: baseline medical characteristics of a cohort of 1765 males and females in the Fabry Registry. J Inherit Metab Dis 2007;30(2):184-92.
5. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant 2009;24(7):2102–11.
6. MacDermot KD. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. J Med Genet 2001;38(11):750-60.
7. Моисеев С.В., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В. и др. Распространенность и клинические проявления болезни Фабри у диализных пациентов. Клин фармакол тер 2017;26(2):27-33.
8. Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285(21):2743-9.
9. Eng CM, Guffon N, Wilcox RW, et al. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. N Engl J Med 2001; 45(1):9–16.
10. Germain D, Hughes DA, Nicholls K, et al. Treatment of Fabry's disease with the pharmacologic chaperone migalastat. N Engl J Med 2016;375(6):545–55.
11. Hughes D, Nicholls K, Shankar SP, et al. Oral pharmacological chaperone migalastat compared with enzyme replacement therapy in Fabry disease: 18-month results from the randomised phase III ATTRACT study. J Med Genet 2017;54(4):288–96.
12. Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al. Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. Mol Genet Metab 2018; 123:416–27.
13. Germain D, Waldek S, Banikazemi M, et al. Sustained, long-term renal stabilization after 54 months of agalsidase beta therapy in patients with Fabry disease. J Am Soc Nephrol 2007;18(5):1547-57.
14. Mehta A, Beck M, Elliott P, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. Lancet 2009;374:1986-96.
15. Beck M, Hughes D, Kampmann C, et al, Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. Mol Genet Metab Reports 2015;3:21–7.
16. Warnock D, Ortiz A, Mauer M, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: Role of proteinuria and timing of treatment initiation. Nephrol Dial Transplant 2012;27(3):1042–9.
17. Arends M, Biegstraaten M, Hughes D, et al. Retrospective study of long-term outcomes of enzyme replacement therapy in Fabry disease: Analysis of prognostic factors. PLoS One 2017;12(8):1–17.
18. 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.
19. 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;24(4):63-9.
20. Smid B, van der Tol L, Cecchi F, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: Consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. Int J Cardiol 2014;177:400-8.
21. van der Tol L, Svarstad E, Ortiz A, et al. Chronic kidney disease and an uncertain diagnosis of Fabry disease: Approach to a correct diagnosis. Mol Genet Metab 2015;114(2):242-7.

papers4_Layout 1 11.09.18 9:12 Page 52

22. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Intern Suppl 2012;3(1):1–150.
23. Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.Л. Нефрология. Клинические рекомендации, 2016.
24. Whybra C, Kampmann C, Krummenauer F, et al. The Mainz Severity Score Index: A new instrument for quantifying the Anderson-Fabry disease phenotype, and the response of patients to enzyme replacement therapy. Clin Genet 2004; 65(4):299-307.
25. Hughes D, Ramaswami U, Barba Romero B, Deegan P. Age adjusting severity scores for Anderson-Fabry disease. Mol Genet Metab 2010;101:2–3.
26. Lenders M, Hennermann JB, Kurschat C, et al. Multicenter Female Fabry Study (MFFS) - clinical survey on current treatment of females with Fabry disease. Orphanet J Rare Dis 2016;11(1):88.
27. Vedder AC, Linthorst GE, van Breemen MJ, et al. The Dutch Fabry cohort: Diversity of clinical manifestations and Gb3 levels. J Inherit Metab Dis 2007; 30(1):68–78.
28. Deegan P, Baehner Af, Barba Romero M-A, et al. Natural history of Fabry disease in females in the Fabry Outcome Survey. J Med Genet 2006;43:347–52.
29. Jaurretche S, Antogiovanni N, Perreta F. Prevalence of chronic kidney disease in Fabry disease patients: Multicenter cross sectional study in Argentina. Mol Genet Metab Reports 2017;12:41–3.
30. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: Baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. Eur J Clin Invest 2004; 34(3):236–42.
31. Ortiz A, Oliveira JP, Waldek S, et al. Nephropathy in males and females with Fabry disease: Cross-sectional description of patients before treatment with enzyme replacement therapy. Nephrol Dial Transplant 2008;23(5):1600–7.
32. Wanner C, Oliveira JP, Ortiz A, et al. Prognostic indicators of renal disease progression in adults with Fabry disease: Natural history data from the Fabry Registry. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5(12):2220–8
33. Ortiz A, Cianciaruso B, Cizmarik M, et al. End-stage renal disease in patients with Fabry disease: Natural history data from the Fabry Registry. Nephrol Dial Transplant 2010;25(3):769–75.
34. Thadhani R, Wolf M, West ML, et al. Patients with Fabry disease on dialysis in the United States. Kindey Int 2002;61:249–55.

Prevalence and clinical manifestations of nephropathy in patients with Fabry disease

E.A. Karovaikina, S.V. Moiseev, N.M. Bulanov, A.S. Moiseev, N.R. Nosova, V.V. Fomin

Aim. To study the clinical features of Fabry nephropathy and to evaluate the prevalence of chronic kidney disease (CKD) and outcomes among these patients.

Material and methods. Ninety five adult patients with definite Fabry disease were enrolled in the retrospective study. The stages of CKD were defined according to the KDIGO classification (2012) and the Russian Nephrology Society guidelines (2016). Glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the CKD-EPI formula. Mainz Severity Score index (MSSI) and age-gender adjusted MSSI were calculated to determine the severity of Fabry disease.

Results. Renal involvement was found in 83 (87.4%) patients (60 males, median age of 39.8±11.9 years). Prevalence of kidney disease was higher in males than in females (93.8% and 74.2%, respectively, p=0.01). The first signs of renal involvement in males were revealed 10 years earlier than in females (p=0.01). The first detected symptom of renal impairment was usually proteinuria (50%). The majority of females (95.7%) had CKD 1-2 stages, while males had CKD 1-3 (53.3%) or 4-5 stages (46.7%). The contribution of renal score to general MSSI was higher among hemodialysis patients (p<0.0001). Outcomes included end-stage renal disease (n=27) and death (n=7).

Conclusion. CKD was one of the most frequent manifestations and was associated with the overall disease severity in the Russian cohort of patients with Fabry disease. A higher awareness of Fabry disease among nephrologists is essential for an earlier diagnosis.

Key words. *Fabry disease, Fabry nephropathy, chronic kidney disease.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (4), 46-52.

review4_Layout 1 11.09.18 11:47 Page 53

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Нетрадиционные клинико-экспериментальные методы снижения протеинурии при подоцитопатиях и некоторых других формах гломерулонефрита

В.М. Ермоленко, Н.Н. Филатова

Кафедра нефрологии и гемодиализа ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава Российской Федерации, г. Москва

Иммуновоспалительный процесс вследствие отложения иммунных комплексов в клубочках, сопровождающийся повреждением подоцитов (подоцитопатия), — основная причина протеинурии у больных хроническим гломерулонефритом. Дополнительными причинами протеинурии являются аккумуляция в подоцитах VEGF и гипосиализированного ANGPTL4. Такролимус в дозах, не оказывающих иммуносупрессивного действия, влияет на VEGF, а N-ацетил-D-маннозамин (ManNAc) повышает сиализацию ANGPTL4. Оба соединения в эксперименте и у больных снижают протеинурию. Антипротеинурическими способностями обладает Klotho, антагонист глюкокортикостероидных рецепторов мифепрестон и препараты, ингибирующие MCP-1. Механизму действия перечисленных антипротеинурических факторов посвящен данный обзор.

Ключевые слова. *Хронический гломерулонефрит, подоцитопатии, протеинурия, ангиопоэтины.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (4), 53-58.

Согласно современным представлениям, развитие гломерулонефрита (ГН) обусловлено иммунологическими процессами, в основе которых лежит взаимодействие различных антигенов (бактериальных, вирусных, лекарственных и т.д.) со специфическими антителами и образование иммунных комплексов. Последние неспособны в силу больших размеров преодолевать гломерулярный фильтр и поэтому депонируются в различных структурах клубочка (базальной мембране, мезангии, подоцитах, сосудах), инициируя воспалительную реакцию, в которой участвуют как резидентные клетки клубочка, так и клетки крови, мигрирующие в очаг воспаления и секретирующие провоспалительные цитокины. У больных хроническим ГН антигенами могут быть или собственные ткани почек и других органов, модифицированные внешними факторами, заболеванием или генетически, или циркулирующие структуры, а воспаление может поддерживаться как цитокинами, так и механизмами гуморального и клеточного иммунитета. Примером последнего служит хроническое отторжение почечного трансплантата. Закономерно, что для подавления активности иммунологических и воспалительных процессов используются глюкокортикостероиды и цитостатики в виде монотерапии, а чаще совместно в различных сочетаниях.

Массивная протеинурия является важнейшим признаком активности почечного процесса, а ее снижение свидетельствует об эффективности проводимого лечения. Наряду с иммуносупрессивной и глюкокортикостероидной терапией уменьшение экскреции белка с мочой достигается назначением блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), а у больных диабетической нефропатией ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II являются основными антипротеинурическими средствами [1-3]. Остаточную протеинурию пытаются уменьшить назначением парикальцитола [4,5], особенно в сочетании с ограничением потребления натрия [6], хотя высокий уровень фактора роста фибробластов (FGF)-23 в сыворотке ослабляет антипротеинурический эффект

Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, ГКБ им. С.П. Боткина, корп. 20.

review4_Layout 1 11.09.18 11:47 Page 54

ограничения натрия у больных, получающих блокаторы РААС [7]. У пациентов, страдающих ГН с минимальными изменениями, идиопатической мембранозной нефропатией, фокальным сегментарным гломерулосклерозом, первоначально нарушается функция подоцитов, что приводит к развитию массивной протеинурии и других проявлений нефротического синдрома, которые вынуждают проводить энергичную противовоспалительную и иммуносупрессивную терапию. Однако в ряде исследований продемонстрирована возможность коррекции протеинурии у больных ГН нетрадиционными методами.

Существенную роль в развитии нефротического синдрома у больных с подоцитопатиями, как выяснилось в последние 10 лет, играют ангиопоэтины (в тексте собирательным термином "ангиопоэтины" обозначены все ангиопоэтические факторы, хотя фактор роста эндотелия сосудов [VEGF] и ангиопоэтины 1 и 2 взаимодействуют с различными рецепторами, оказывая разные эффекты). Еще в 1971 г. J. Folkman предположил, что злокачественный рост зависит от васкуляризации опухоли [8], а в последующем из новообразований были выделены ангиогенные факторы (VEGF), которые в клинике стали применять в терапевтических целях, например, для уменьшения зоны ишемии при инфаркте миокарда. Анти-VEGF-A препараты (бевацизумаб, ранибизумаб) с успехом применяются, например, в офтальмологии (макулярная дегенерация, диабетическая ретинопатия, ретинальный пролиферативный ангиоматоз) [9-11], а ингибиторы рецепторов VEGF (сунитиниб, иматиниб, кризотиниб, сорафениб и др.), уменьшающие васкуляризацию опухолей и замедляющие их прогрессирование, широко используются в онкологии,

VEGF, продукция которого в организме повышается при гипоксии, играет важную роль как в физиологических, так и в патологических процессах, протекающих в организме. В эмбриогенезе он вовлечен в формирование первичных сосудов, а в дальнейшем участвует в поддержании структуры эндотелия, регуляции липидного обмена, заживлении ран, уменьшении ишемии, но накапливаясь в почечных структурах, индуцирует подоцитопатию, приводя к развитию нефротического синдрома, а у больных с новообразованиями повышение экспрессии ангиопоэтинов предвещает усиление метастазирования и неблагоприятный финал. VEGF, представляющий собой гликозилированный митоген, экспрессируется у человека в печени, жировой ткани, тонком кишечнике, в меньшей степени в миокарде и скелетной мускулатуре, а в почках VEGF-A (основной ангиопоэтин) и ангиопоэтинподобный протеин-4 (ANGPTL4) накапливаются в клубочках, где они регулируют рост и миграцию эндотелия, предотвращая апоптоз эндотелиальных клеток, стабилизируют фенестры, но одновременно повышая проницаемость капилляров, способствуют появлению или усугублению протеинурии. По данным D. Veron и соавт., экспрессия VEGF-A в подоцитах трансгенных мышей вызывает утолщение базальной мембраны клубочковов, экспансию мезангия, распластывание отростков подоцитов и усиление протеинурии [12]. У 2,5-недельных мышей VEGF-A индуцировал эндотелиоз, характерный для преэклампсии, а его гиперэкспрессия вызывала коллабирующую гломерулопатию, свойственную больным со СПИДом. A. Hara и соавт. установили, что при блокаде VEGF рецепторов (VEGF-R) у экспериментальных животных развивается протеинурия. Это свидетельствует о том, что VEGF регулирует интегративность и функции подоцитов, взаимодействуя с нефрином [13,14]. У крыс с адриамициновой нефропатией назначение преднизолона уменьшало экспрессию VEGF-A в клубочках, фосфорилирование нефрина и протеинурию и частично восстанавливало структуру гломерулярного фильтра. Аналогичный эффект давал и лизиноприл [15]. По данным T. Ostendorf и соавт., в антенатальном периоде подоциты в формирующихся клубочках экспрессируют различные ангиогенные факторы, включая VEGF-A, а в эндотелии экспрессируются соответствующие рецепторы. Экспрессия ангиогенов в подоцитах продолжается постнатально, обеспечивая стабильность пор (фенестр) эндотелия и целостность гломерулярного фильтра [16]. В почке взрослого человека ангиопоэтины помимо подоцитов экспрессируются в мезангиальных клетках, эпителии дистальных канальцев и собирательных трубках и, возможно, участвуют в транспортных процессах [17].

У больных с нефротической протеинурией повышается секреция ANGPTL4 жировой тканью, печенью, скелетными мышцами, миокардом. ANGPTL4, скрепляющий отростки подоцитов с базальной мембраной клубочков, взаимодействует с гломерулярными интегринами $\alpha V\beta 5$ и уменьшает экскрецию белка с мочой [18]. ANGPTL4 снижает активность эндотелиальной липопротеиновой липазы (ЛПЛ) – фермента, расщепляющего обогащенные триглицеридами липопротеины, которые состоят из хиломикронов, транспортирующих пищевые жиры, и липопротеинов очень низкой плотности, переносящих эндогенные липиды и их ремнанты. Одновременно блокируется трансформация триглицеридов в свободные жирные кислоты (СЖК) [19]. Повышение ANGPTL4 в циркуляции препятствует поступлению СЖК в миокард и другие ткани, усугубляя гипертриглицеридемию. Раз вивающаяся дислипидемия (гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия) носит атерогенный характер.

При ГН с минимальными изменениями ANGPTL4 гиперэкспрессируется в отростках подоцитов, вызывая утерю отрицательного заряда базальной мембраны клубочков, распластывание отростков подоцитов по базальной мембране, возникновение массивной протеинурии [18,20,21]. У крыс аналогичные морфологические изменения в клубочках наблюдались после введения аминогликозида пуромицина, но при накоплении только гипосиализированнного ANGPTL4, тогда как нормально сиализированный почечный ANGPTL4 поступал в мочу [18]. На фоне персистирующего нефро-

review4_Layout 1 11.09.18 11:47 Page 55

тического синдрома у пациентов с ГН с минимальными изменениями возрастает внепочечная экспрессия ANGPTL4 в печени, миокарде, мышцах.

В плазме крови СЖК связаны с альбумином [22], а при нефротическом синдроме с мочой теряется в основном альбумин с низким содержанием СЖК, а альбумин с высоким содержанием СЖК накапливается в плазме [23,24], облегчая поступление СЖК в скелетные мышцы, миокард, жировую ткань и увеличивая в них экспрессию ANGPTL4. В силу этого почечный ANGPTL4 как бы не успевает полностью сиализироваться, и именно с накоплением гипосиализированного ANGPTL4 связана протеинурия. Поэтому любые вмешательства, повышающие неподоцитарную секрецию сиализированного ANGPTL4 (глюкокортикостероиды, СЖК, агонисты рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом), могут уменьшать протеинурию.

N-ацетил-D-маннозамин (ManNAc) – предшественник сиаловых кислот, способный повышать сиализацию ANGPTL4. У крыс с пуромициновым нефротическим синдромом (модель ГН с минимальными изменениями) он снижал протеинурию на 40%. Существенное снижение экскреции белка на фоне приема ManNAc отмечено и у больных диабетической нефропатией [25]. Сиаловая кислота присутствует на карбогидратном терминале молекул гликопротеинов, а ее отсутствие из-за мутации кодирующего гена вызывает у человека нейромышечные расстройства, но без развития нефропатии. В то же время у мышей мутация кодирующего сиаловую кислоту гена приводит к заболеванию почек [26]. У животных сиаловая кислота синтезируется из N-ацетилнейраминовой кислоты (NANA), а у человека вследствие нефункционирования фермента NANA-гидроксилазы – из глюкозы [27]. В последующем сиаловая кислота включается в гликопротеины и гликофосфолипиды (ганглиозиды).

У больных с развивающимся нефротическим синдромом гиперэкспрессированный ANGPTL4 частично сиализируется, а подоциты секретируют две формы ANGPTL4 – гипо- и нормосиализированную. Гипосиализированный ANGPTL4 накапливается в подоцитах и отсутствует в циркуляции, а нормосиализированный ANGPTL4 поступает в мышцы, миокард, печень и другие органы и экскретируется с мочой. Лечение ManNAc одновременно с глюкокортикостероидами показано больным ГН с минимальными изменениями, у которых наблюдаются частые обострения нефротического синдрома и резистентность к глюкокортикостероидам или не удается достичь ремиссии нефротического синдрома. Рекомбинантные формы ANGPTL4 в меньшей степени подавляет активность ЛПЛ, однако N-терминал ANGPTL4 ответственен как за ингибирование активности ЛПЛ, так и антипротеинурический эффект. У людей с полиморфизмом *E40K* гена ANGPTL4 способность ингибировать активность ЛПЛ снижена, а уровень триглицеридов в плазме не повышен [28]. В настоящее время проходят испытания две формы рекомбинантного ANGPTL4, в небольших дозах (55 и 15 мкг/сут) уменьшающие протеинурию у крыс с нефротическим синдромом [29]. Считают, что введение экзогенного рекомбинантного ANGPTL4 снижает протеинурию эффективнее, чем стимуляция продукции эндогенного ангиопоэтина, однако длительное введение экзогенного рекомбинантного ANGPTL4 чревато усугублением триглицеридемии, неблагоприятно влияет на мышцы и миокард, поскольку им требуется избыток СЖК. Полученные в последние годы данные свидетельствуют, что глюкокортикостероиды уменьшают экспрессию в подоцитах гипосиализированного и одновременно повышают продукцию нормосиализированного ANGPTL4. Поэтому уместно назначение рекомбинантного ANGPTL4 совместно с глюкокортикостероидами.

ГН с минимальными изменениями является причиной нефротического синдрома у 75% детей и 10-25% взрослых пациентов [30,31]. Препаратами первой линии являются ГКС, которые индуцируют ремиссию у 80% больных [32], однако у 48-76% пациентов, получавших преднизолон, развивается один рецидив нефротического синдрома, у 30% – рецидивы возникают часто или развивается стероидозависимость [33]. Преодолеть стероидозависимость пытаются назначением иммуносупрессантов – циклофосфамида, мофетила микофенолата, ингибиторов кальциневрина, а также ритуксимаба (анти-CD20 моноклональных антител).

Такролимус – ингибитор кальциневрина, аналогичный по механизму действия циклоспорину. Его все шире применяют в качестве основного иммуносупрессанта не только в трансплантологии, но и для лечения различных заболеваний, в основе которых ведущую роль играют нарушения иммунитета. Однако терапевтические эффекты такролимуса ассоциированы не только с иммуносупрессией. X. Li и соавт. применяли такролимус у 119 взрослых с минимальными изменениями и нефротическим синдромом [34]. Лечение начинали с 10 ежедневных сеансов пульс-терапии метилпреднизолоном (0,8 мг/кг). В дальнейшем 56 пациентов продолжали принимать преднизолон внутрь в максимальной дозе 80 мг/сут в течение 6-8 недель с последующим снижением дозы, а 63 больных получали лечение такролимусом в начальной дозе 0,05 мг/кг (уровень в сыворотке 4-8 нг/мл) в течение 16 недель с последующим снижением дозы, обеспечивающей уровень препарата в сыворотке 2-5 нг/мл. Общая продолжительность исследования составила 36 мес. Полная ремиссия нефротического синдрома в одинаковые сроки была достигнута у 96,2% и 98,3% больных, получавших преднизолон и такролимус, соответственно, а рецидивы наблюдались у 49,0% и 45,5% пациентов. Стероидо зависимость развилась у 5 и 2 пациентов, побочные реакции и метаболические нарушения (ожирение, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе) чаще встречались у пациентов первой группы. Таким образом, такролимус по эффективности в лечении ГН с минимальными изменениями у взрослых не уступал и даже несколько превосходил общепринятую схему лечения ГКС.

review4_Layout 1 11.09.18 11:47 Page 56

Следует отметить, что при содержании такролимуса в сыворотке крови менее 4 нг/мл препарат утрачивает иммуносупрессивные свойства.

Антипротеинурический эффект небольших доз такролимуса связывают с его стабилизирующим влиянием на подоциты. Обсуждается и другой механизм действия такролимуса на протеинурию: у 15 больных ГН с минимальными изменениями, в отличие от пациентов с мембранозной нефропатией, фокальным сегментарным гломерулосклерозом и мезангиопролиферативным ГН, в клубочках выявлено повышение экспрессии ANGPTL4 и десмина – маркера повреждения подоцитов. На фоне лечения такролимусом отмечалось параллельное снижение протеинурии, экскреции десмина и ANGPTL4. Это свидетельствовало о том, что терапевтические эффекты такролимуса обусловлены не только его иммуносупрессивным эффектом. Проницаемость гломерулярного фильтра для белка при ГН с минимальными изменениями связывают с воздействием 2 белков подоцитов CD80 и ANGPTL4 [35-37]. J. Li и соавт. установили, что у крыс с адриамициновой нефропатией (модель минимальных изменений у человека) введение такролимуса в брюшную полость (1 мг/кг/сут) сопровождалось нейтрализацией CD80, уменьшением экспрессии ANGPTL4 в пораженных подоцитах, восстановлением их структуры, снижением протеинурии и экскреции ANGPTL4 с мочой [38]. Таким образом, антипротеинурический эффект такролимуса частично обусловлен его влиянием на экспрессию ANGPTL4 в подоцитах.

Выделенный в конце 40 годов прошлого века из надпочечников кортизон уже через 10 лет был применен для лечения нефротического синдрома [39], а в настоящее время преднизолон (преднизон) стал основой схем иммуносупрессивной терапии, применяющихся для лечения различных заболеваний, включая первичные нефропатии и поражение почек при системных заболеваниях. Следует однако учитывать, что в прогрессировании ГН наряду с иммунологическими участвуют и другие механизмы – повреждение и уменьшение числа подоцитов, активация париетальных эпителиальных клеток клубочка, из которых в основном формируются клеточные полулуния [40,41], нарушение внутрипочечной гемодинамики. У больных быстропрогрессирующим ГН полулуния перекрывают просвет канальцев, инициируя необратимое повреждение нефронов [42]. ГКС применяются для лечения как быстропрогрессирующего ГН, так и других форм ГН. ГКС, взаимодействуя со специфическими рецепторами, находящимися в цитоплазме клеток, подвергаются димеризации и транспортируются в ядро, где комплекс ГКС-рецептор действует на транскрипционные факторы [43]. ГКС оказывают различное влияние на разные типы клеток, повышая выживаемость нейтрофилов, но индуцируя апоптоз лимфоцитов, В-клеток и популяции естественных Т-киллеров [44,45]. Такое разнонаправленное действие обусловливает эффективность ГКС не только при подоцитопатиях, но и других формах ГН.

В физиологических условиях ГКС-рецепторы находятся в ядре всех гломерулярных клеток [46,47], включая париетальные эпителиальные клетки, а у мышей и людей с пролиферативным ГН присутствуют в полулуниях, что определяет эффективность ГКС при лечении пролиферативных форм ГН. По данным C. Kuppe и соавт., преднизолон в больших дозах снижал степень пролиферации париетальных эпителиальных клеток как у мышей с нефротоксическим ГН (типа Masugi), так и у больных с быстропрогрессирующим ГН [48]. У мышей, не получавших преднизолон, уменьшение пролиферации наблюдалось при генетической инактивации ГКС-рецепторов. У животных, получавших и не получавших преднизолон, не сокращалось число подоцитов, в равной степени уменьшалась активация париетальных эпителиальных клеток, не выявлено различий в депозиции овечьих и мышиных IgG и C3 в клубочках. Таким образом, у мышей с нефротоксическим ГН массивная стероидная терапия ингибировала системное воспаление и пролиферативную активность иммунокомпетентных клеток в клубочках. Аналогичный результат достигался генетической инактивацией ГКС-рецепторов без выраженного влияния на иммунный ответ. В культуре тканей преднизолон и антагонист ГКС-рецепторов мифепрестон в равной степени ингибировали гиперплазию и пролиферацию париетальных эпителиальных клеток. *In vivo* мифепрестон у животных с ГН с полулуниями в такой же степени снижал протеинурию, как массивная терапия ГКС, предупреждал нарушение функции почек, не влияя на иммунный ответ. При генетическом дефекте ГКС-рецепторов благоприятные эффекты развивались сразу, а у мышей, получавших мифепрестон, – через 7 дней после введения нефротоксической сыворотки. Таким образом, блокада ГКС-рецепторов при ГН с полулуниями позволяет добиться таких же эффектов, как и массивная ГКС терапия, но не вызывает побочных реакций, связанных с применением ГКС.

α-Klotho – продуцируемый в почках мембранный белок, содержащий большой внеклеточный домен и высвобождающийся в циркуляцию. Он является не только важнейшим регулятором минерального обмена, но и оказывает влияние на различные органы и системы человека. Мембраносвязанный Klotho обеспечивает регулируемый FGF23 транспорт фосфора в почках, а циркулирующий Klotho обладает кардио- и ренопротективными свойствами, замедляя прогрессирование нефропатий и препятствуя развитию уремической кардиомиопатии [49,50].

У больных с хронической болезнью почек уже на ранних стадиях заболевания развивается дефицит Klotho, в то время как в эксперименте гиперэкспрессия гена Klotho уменьшает повреждение почек при спонтанном ГН [51]. На подоциты Klotho влияет через активность экспрессированных в гломерулярном эпителии потенциал-зависимых кальциевых каналов (TRPC 5 и 6). Повышение активности TRPC6, сопровождающееся дисрегуляцией баланса внутриклеточного Ca^{2+}, инду-

review4_Layout 1 11.09.18 11:47 Page 57

цирует прогрессирование фокального сегментарного гломерулосклероза [52] и других нефропатий [53]. J. Kim с соавт. показали, что секретируемый Klotho угнетает активность TRPC6 и поступление Ca^{2+} в мышиные подоциты в культуре клеток и подавляет АТФ-стимулированное ремоделирование актина цитоскелета, вызывающего потерю альбумина из подоцитов [54]. У трангенных мышей с гиперэкспрессией гена TRPC6 развивается альбуминурия, а экзогенный Klotho существенно ее снижает. У мышей и человека Klotho экспрессируется в ткани почек. У мышей с хронической почечной недостаточностью (субтотальная нефрэктомия) и дефицитом Klotho альбуминурия была значительно выше, чем у животных без дефицита Klotho, при сопоставимых нарушении функции почек и артериальной гипертонии. В настоящее время поводятся испытания рекомбинантных форм Klotho, которые, возможно, могут быть использованы для коррекции протеинурии.

Перспективным представляются вмешательства в иммуновоспалительный процесс в почечной ткани, целью которых является повышение факторов “системы самозащиты” почек, ограничивающей воспаление и замедляющей прогрессирование. Основными компонентами “системы самозащиты”, концепция которой была сформулирована M. Kitamura и L. Fine, являются белки теплового шока (БТШ) 27 и 70, поддерживающие структуру подоцитов и других клеток. Их противовоспалительный потенциал обеспечивают интерлейкин-10 — продукт Th2 (Т-хелперов 2 типа), многофункциональный противовоспалительный цитокин, участвующий в ограничении воспалительного процесса, антагонист рецепторов интерлейкина 1 (IL-1pa), ингибиторы матричных протеиназ, Treg (регуляторные лимфоциты) и ряд других молекул [55].

Выраженным повреждающим потенциалом обладает моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1), относящийся к группе CC-хемокинов, участвующий в формировании лимфо-макрофагального инфильтрата в ткани почек за счет привлечения из циркуляции моноцитов и макрофагов [56], способствующий трансдифференциации резидентных клеток почек в миофибробласты, синтезирующие коллаген и вызывающие секрецию тубулярными клетками провоспалительного цитокина интерлейкина-6 и трансформирующего фактора-β. Антитела к MCP-1 оказывали благоприятное влияние на течение ГН с полулуниями у человека [57]. По данным Н.В. Чеботаревой, введение пептида X молекулы MCP-1 (65-76 MCP1) вызывало снижение протеинурии у больных ГН [58].

Приведенные в обзоре экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что развитие протеинурии связано не только с иммуновоспалительными изменениями в почечных клубочках, свойственными активному ГН. Протеинурию могут вызывать и многие другие факторы: накопление в подоцитах ангиогенных субстанций, изменение активности кальциевых каналов, дефицит Klotho и т.д. Протеинурию, рассматривающуюся как важнейший фактор прогрессирования нефропатий, могут уменьшить препараты, которые препятствуют накоплению ангиогенных факторов или повышают их сиализацию, коррекция дефицита Klotho, использование блокаторов рецепторов ГКС. Пред - ставляется, что углубленное изучение перечисленных факторов уже в недалеком будущем может заметно повлиять на лечение ГН.

1. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. Lancet 1997;349(9069):1857-63.
2. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2001;345(12):861-9.
3. Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G; GISEN Group Investigators. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. Kidney Int 2003;63(6):2254-61.
4. de Borst MH, Hajhosseiny R, Tamez H et al. Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: a systematic review. J Am Soc Nephrol 2013; 24(11):1863-71.
5. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. Lancet 2010;376(9752):1543-51.
6. Keyzer CA, van Breda GF, Vervloet MG et al. Effects of vitamin D receptor activation and dietary sodium restriction on residual albuminuria in CKD: The ViRTUE-CKD Trial. J Am Soc Nephrol 2017;28(4):1296-305.
7. Humalda JK, Lambers Heerspink HJ, Kwakernaak AJ et al. Fibroblast growth factor 23 and the antiproteinuric response to dietary sodium restriction during renin-angiotensin-aldosterone system blockade. Am J Kidney Dis 2015;65(2): 259-66.
8. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. N Engl J Med 1971; 285(21):1182-6.
9. Bopp S. Anti-VEGF for neovascular ARMD: visual improvement as the goal of therapy? Br J Ophthalmol 2007;91(10):1259-60.
10. Hemeida TS, Keane PA, Dustin L et al. Long-term visual and anatomical outcomes following anti-VEGF monotherapy for retinal angiomatous proliferation. Br J Ophthalmol 2010;94(6):701-5.
11. Zechmeister-Koss I, Huic M. Vascular endothelial growth factor inhibitors (anti-VEGF) in the management of diabetic macular oedema: a systematic review. Br J Ophthalmol 2012;96(2):167-78.
12. Veron D, Reidy KJ, Bertuccio C et al. Overexpression of VEGF-A in podocytes of adult mice causes glomerular disease. Kidney Int 2010;77(11):989-99.
13. Hara A, Wada T, Furuichi K et al. Blockade of VEGF accelerates proteinuria, via decrease in nephrin expression in rat crescentic glomerulonephritis. Kidney Int 2006;69(11):1986-95.
14. Bertuccio C, Veron D, Aggarwal PK et al. Vascular endothelial growth factor receptor 2 direct interaction with nephrin links VEGF-A signals to actin in kidney podocytes. J Biol Chem 2011;286(46):39933-44.
15. Fan Q, Xing Y, Ding J, Guan N. Reduction in VEGF protein and phosphorylated nephrin associated with proteinuria in adriamycin nephropathy rats. Nephron Exp Nephrol 2009;111(4):e92-102.
16. Ostendorf T, Kunter U, Eitner F et al. VEGF(165) mediates glomerular endothelial repair. J Clin Invest 1999;104(7):913-23.
17. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. FASEB J 1999;13(1):9-22.
18. Clement LC, Mace C, Avila-Casado C et al. Circulating angiopoietin-like 4 links proteinuria with hypertriglyceridemia in nephrotic syndrome. Nat Med 2014;20(1):37-46.
19. Sukonina V, Lookene A, Olivecrona T, Olivecrona G. Angiopoietin-like protein 4 converts lipoprotein lipase to inactive monomers and modulates lipase activity in adipose tissue. Proc Natl Acad Sci USA 2006;103(46):17450-5.
20. Chugh SS, Clement LC, Mace C. New insights into human minimal change disease: lessons from animal models. Am J Kidney Dis 2012;59(2):284-92.
21. Reiser J. Filtering new facts about kidney disease. Nat Med 2011;17(1):44-5.
22. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. N Engl J Med 2008;358(11):1129-36.
23. Lerique B, Moulin B, Delpero C et al. High-affinity interaction of long-chain fatty acids with serum albumin in nephrotic syndrome. Clin Sci (Lond) 1995;89(4):417-20.
24. Ghiggeri GM, Ginevri F, Candiano G et al. Characterization of cationic albumin in minimal change nephropathy. Kidney Int 1987;32(4):547-53.
25. Chugh SS, Macé C, Clement LC et al. Angiopoietin-like 4 based therapeutics for proteinuria and kidney disease. Front Pharmacol 2014;5:23.
26. Malicdan MC, Noguchi S, Hayashi YK et al. Prophylactic treatment with sialic acid metabolites precludes the development of the myopathic phenotype in the DMRV-hIBM mouse model. Nat Med 2009;15(6):690-5.
27. Chou H.H., Takematsu H., Diaz S. et al. A mutation in human CMP-sialic acid hydroxylase occurred after the Homo-Pan divergence. Proc Natl Acad Sci U S A 1998;95(20):11751-6.
28. Romeo S, Pennacchio L, Fu Y et al. Population-based resequencing of ANGPTL4 uncovers variations that reduce triglycerides and increase HDL. Nat Genet 2007;39(4):513-6.
29. Yin W, Romeo S, Chang S et al. Genetic variation in ANGPTL4 provides insights into protein processing and function. J Biol Chem 2009;284(19):13213-22.
30. Bargman JM. Management of minimal lesion glomerulonephritis: evidence-based recommendations. Kidney Int Suppl 1999;70:S3-16.

review4_Layout 1 11.09.18 11:47 Page 58

31. Hogan J, Radhakrishnan J. The treatment of minimal change disease in adults. J Am Soc Nephrol 2013;24(5):702-11.
32. Waldman M, Crew RJ, Valeri A et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:445-53.
33. Shinzawa M, Yamamoto R, Nagasawa Y et al. Comparison of methylprednisolone plus prednisolone with prednisolone alone as initial treatment in adult-onset minimal change disease: a retrospective cohort study. Clin J Am Soc Nephrol 2014;9(6):1040-8.
34. Li X, Liu Z, Wang L, et al. Tacrolimus monotherapy after intravenous methylprednisolone in adults with minimal change nephrotic syndrome. J Am Soc Nephrol 2017;28(4):1286-95.
35. Wei C, Reiser J. Minimal change disease as a modifiable podocyte paracrine disorder. Nephrol Dial Transplant 2011;26(6):1776-7.
36. Clement LC, Avila-Casado C, Macé C et al. Podocyte-secreted angiopoietin-like-4 mediates proteinuria in glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. Nat Med 2011;17(1):117-22.
37. Macé C, Chugh SS. Nephrotic syndrome: components, connections, and angiopoietin-like 4-related therapeutics. J Am Soc Nephrol 2014;25(11):2393-8.
38. Li JS, Chen X, Peng L et al. Angiopoietin-like-4, a potential target of tacrolimus, predicts earlier podocyte injury in minimal change disease. PLoS One 2015;10(9):e0137049.
39. Luetscher JA, Deming QB. Treatment of nephrosis with cortisone. J Clin Invest 1950;29(12):1576-87.
40. Shankland SJ, Smeets B, Pippin JW, Moeller MJ. The emergence of the glomerular parietal epithelial cell. Nat Rev Nephrol 2014;10(3):158-73.
41. Smeets B, Uhlig S, Fuss A et al. Tracing the origin of glomerular extracapillary lesions from parietal epithelial cells. J Am Soc Nephrol 2009;20(12):2604-15.
42. Moeller MJ, Smeets B. Novel target in the treatment of RPGN: the activated parietal cell. Nephrol Dial Transplant 2013;28(3):489-92.
43. Muller M, Renkawitz R. The glucocorticoid receptor. Biochim Biophys Acta 1991;1088(2):171-82.
44. Meagher LC, Cousin JM, Seckl JR, Haslett C. Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. J Immunol 1996;156(11):4422-8.
45. Brunetti M, Martelli N, Colasante A et al. Spontaneous and glucocorticoid-induced apoptosis in human mature T lymphocytes. Blood 1995;86(11):4199-205.
46. Guess A, Agrawal S, Wei CC, Ransom RF et al. Dose- and time-dependent glucocorticoid receptor signaling in podocytes. Am J Physiol Renal Physiol 2010; 299(4):F845-53.
47. Yan K, Kudo A, Hirano H et al. Subcellular localization of glucocorticoid receptor protein in the human kidney glomerulus. Kidney Int 1999;56(1):65-73.
48. Kuppe C, van Roeyen C, Leuchtle K et al. Investigations of glucocorticoid action in GN. J Am Soc Nephrol 2017;28(5):1408-142.
49. Hu MC, Shi M, Zhang J et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2011;22(1):124-36.
50. Xie J, Yoon J, An SW et al. Soluble Klotho protects against uremic cardiomyopathy independently of fibroblast growth factor 23 and phosphate. J Am Soc Nephrol 2015;26(5):1150-60.
51. Haruna Y, Kashihara N, Satoh M et al. Amelioration of progressive renal injury by genetic manipulation of Klotho gene. Proc Natl Acad Sci U S A 2007;104(7): 2331-6.
52. Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL et al. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. Science 2005;308:1801-4.
53. Möller CC, Wei C, Altintas MM et al. Induction of TRPC6 channel in acquired forms of proteinuric kidney disease. J Am Soc Nephrol 2007;18(1):29-36.
54. Kim JH, Xie J, Hwang KH, Wu YL et al. Klotho may ameliorate proteinuria by targeting TRPC6 channels in podocytes. J Am Soc Nephrol 2017;28(1):140-51.
55. Kitamura M, Fine LG. The concept of glomerular self-defense. Kidney Int 1999;55(5):1639-71.
56. Cockwell P, Howie AJ, Adu D, Savage CO. In situ analysis of C-C chemokine mRNA in human glomerulonephritis. Kidney Int 1998;54(3):827-36.
57. Wada T, Yokoyama H, Furuichi K et al. Intervention of crescentic glomerulonephritis by antibodies to monocyte chemotactic and activating factor (MCAF/MCP-1). FASEB J 1996;10(12):1418-25.
58. Чеботарева Н.В. Нарушение функции подоцитов и механизмов самозащиты почки: значение в оценке активности и прогноза хронического гломерулонефрита. Автореферат дисс... доктора мед. наук. Москва, 2018.

A review of non-traditional clinical and experimental methods for reducing proteinuria in podocytopathies and other forms of glomerulonephritis

V.M. Ermolenko, N.N. Filatova

The immuno-inflammatory process related to the deposition of immune complexes in the glomeruli with damage of podocytes (podocytopathy) is considered to be the main cause of proteinuria in patients with chronic glomerulonephritis. Proteinuria can also result from the accumulation of VEGF and hyposialylized ANGPTL4 in the podocytes. The tacrolimus in non-immunosupressive doses affects VEGF while N-acetyl-D-mannosamine (ManNAc) increases sialylization ANGPTL4. Both substances reduce proteinuria in the experiments and in patients. Klotho, antagonist glucocorticoid receptors mifepreston and inhibitors of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) also provide anti-proteinuric effect. This article reviews the mechanisms of action of these antiproteinuric factors.

Key words. *Chronic glomerulonephritis, podocytopathy, proteinuria, angiopoietins.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (4), 53-58.

trials4_Layout 1 11.09.18 9:14 Page 59

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Канакинумаб в лечении периодической болезни и других аутовоспалительных заболеваний – исследование CLUSTER

С.В. Моисеев, В.В. Рамеев

Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

Аутовоспалительные заболевания включают в себя различные наследственные болезни, в том числе семейную средиземноморскую лихорадку (FMF), известную в РФ как периодическая болезнь (ПБ), криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS), синдром дефицита мевалонаткиназы/гипер-IgD-синдром (MKD/HIDS), периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли-α (TRAPS), и др. В основе патогенеза аутовоспалительных заболеваний ведущую роль играют генетически детерминированные нарушения врожденного иммунитета, а не изменения гуморального или клеточного иммунитета. Общим медиатором при аутовоспалительных состояниях является интерлейкин (ИЛ)-1 β, эффекты которого могут быть блокированы с помощью генно-инженерных биологических препаратов, в том числе канакинумаба, эффективность и безопасность которого установлены у больных CAPS, системным юношеским идиопатическим артритом и болезнью Стилла взрослых. В статье обсуждаются результаты двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования CLUSTER, в котором была подтверждена эффективность канакинумаба у пациентов с колхицинрезистентной ПБ, MKD/HIDS и TRAPS.

Ключевые слова. *Аутовоспаление, периодическая болезнь, синдром дефицита мевалонаткиназы, TRAPS, интерлейкин-1β, канакинумаб.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 24 (4), 59-64.

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5, клиника им. Е.М.Тареева

Термин “аутовоспалительные заболевания” был предложен M. McDermott и D. Kastner в конце XX века для описания семейных периодических лихорадок – группы наследственных моногенных заболеваний, характеризующихся повторяющимися спонтанными приступами лихорадки в сочетании с воспалением кожи, серозных оболочек и суставов [1]. Неконтролируемое воспаление может осложниться развитием АА амилоидоза, который клинически характеризуется преимущественным поражением почек. Основное проявление амилоидоза почек – протеинурия, обычно не сопровождающаяся изменениями мочевого осадка и артериальной гипертонией. Если подавить воспаление не удается, то протеинурия постепенно нарастает, формируется нефротический синдром и начинает ухудшаться функция почек, что в конечном итоге приводит к развитию терминальной хронической почечной недостаточности [2].

В основе патогенеза аутовоспалительных заболеваний ведущую роль играют генетически детерминированные нарушения врожденного иммунитета, а не изменения гуморального или клеточного иммунитета, поэтому при обследовании у пациентов выявляют высокие лабораторные показатели активности воспаления при отсутствии аутоантител или признаков активации иммунных клеток. Для подтверждения диагноза необходимо молекулярно-генетическое исследование, позволяющее выявить специфические мутации определенных генов. Аутовоспалительные заболевания включают в себя различные наследственные болезни, в том

trials4_Layout 1 11.09.18 9:14 Page 60

числе семейную средиземноморскую лихорадку (FMF), известную в РФ как периодическая болезнь (ПБ), криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS), синдром дефицита мевалонаткиназы/гипер-IgD-синдром (MKD/HIDS), периодический синдром, ассоциированный с рецепторами к фактору некроза опухоли-α (TRAPS), и др.

Для оценки риска наличия семейных периодических лихорадок предложен специальный индекс [3], который можно рассчитать на сайте Eurofever Project (https://www.printo.it/eurofever/index.asp). Пациентам с высоким риском следует проводить генетическое тестирование для исключения семейных периодических лихорадок. У выходцев из Среди земноморья и Кавказа с непродолжительными приступами (менее 3 дней) в первую очередь следует исключать ПБ, у остальных пациентов с длительностью приступов до недели и эпизодами рвоты необходимо думать о MKD/HIDS, приступы длительностью более недели являются основанием для исключения TRAPS.

Основой патогенеза многих аутовоспалительных заболеваний (т.н. инфламмасопатий), в том числе ПБ, CAPS и MKD/HIDS, считают активацию инфламмасомы в клетках фагоцитарной системы – нейтрофилах, макрофагах и дендритных клетках [4]. В состав инфламмасомы входят специфические белки, такие как криопирин (NLRP3), а также вспомогательный белок ASC и прокаспаза-1, превращающаяся в активную каспазу-1. Последняя вызывает активацию и секрецию интерлейкинов (ИЛ)-1β и 18, которые являются мощными провоспалительными цитокинами и, в свою очередь, индуцируют выделение других цитокинов, в том числе ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли-α. Образование инфламмасомы – это нормальная реакция, обеспечивающая защиту от чужеродных микроорганизмов, прежде всего, бактерий. Однако мутации генов, кодирующих криопирин или регуляторные белки (пирин, PSTPIP1 и мевалонаткиназа), приводят к неконтролируемой активации инфламмасомы, повышению экспрессии ИЛ-1β и развитию клинической картины аутовоспалительного заболевания [5].

Альтернативным механизмом аутовоспаления являются конформационные изменения белков рецепторов цитокинов, которые создают условия для их гиперстимуляции и развития избыточных эффектов цитокинов. Примером таких аутовоспалительных заболеваний является TRAPS [6].

ПБ – это одно из самых часто встречающихся наследственных аутовоспалительных заболеваний, которое широко распространено у народов, проживающих в бассейне Средиземного моря – армян, евреев-сефардов и, реже, арабов, турков [7]. Наследуется по аутосомно-рецессивному пути. Причиной развития ПБ являются мутации гена *MEFV*, кодирующего белок пирин, или мареностриН [8]. Мутации этого гена могут сопровождаться утратой ингибирующего эффекта пирина на ASC и, как следствие, активацией каспазы-1 или формированием пирином собственной инфламмасомы [9,10]. Болезнь возникает преимущественно в детском или юношеском возрасте, чаще у мужчин, и характеризуется приступообразным течением. Приступы продолжаются от 12 ч до 3 суток, а затем самостоятельно проходят. Продолжительность межприступного периода составляет от нескольких дней до нескольких месяцев. У большинства больных наблюдаются приступы болей в животе, сопровождающихся высокой лихорадкой и лейкоцитозом периферической крови и обусловленных рецидивирующим асептическим воспалением серозной оболочки брюшной полости [11]. У половины больных развивается торакальный вариант ПБ, в основе которого лежит асептический плеврит. Несколько реже встречаются артрит и артралгии, а также рожеподобная эритема. Самое тяжелое осложнение ПБ, как и других аутовоспалительных заболеваний, – АА-амилоидоз, формирующийся из циркулирующего белка-предшественника SAA. Для лечения ПБ применяют колхицин, который обеспечивает надежную профилактику приступов ПБ и амилоидоза. Механизм противовоспалительного действия колхицина связывают с торможением дегрануляции полиморфноядерных лейкоцитов, способностью уменьшать продукцию ИЛ-1, снижать проницаемость сосудистой стенки. Приблизительно у 15-20% больных колхицин оказывается неэффективным.

Хотя молекулярные механизмы развития моногенных аутовоспалительных заболеваний отличаются, тем не менее, общим медиатором при аутовоспалительных состояниях является ИЛ-1 β, эффекты которого могут быть блокированы с помощью генно-инженерных биологических препаратов, таких как анакинра, рилонацепт и канакинумаб. Последний представляет собой первый одобренный в РФ препарат для лечения 4 периодических лихорадок (колхицинрезистентной ПБ, CAPS, MKD/HIDS, TRAPS). Канакинумаб – это человеческие моноклональные IgG1 антитела к ИЛ-1 β, которые связываются с цитокином и блокируют его взаимодействие с рецепторами. Средний конечный период полувыведения препарата составляет 26 дней, что позволяет вводить его подкожно каждые 4 недели (каждые 8 недель при CAPS).

Эффективность и безопасность канакинумаба у больных CAPS были установлены в двойном слепом, плацебо-контролируемом, рандомизированном исследовании [12]. CAPS – это одна нозологическая форма, проявляющаяся разными фенотипами, в том числе семейной холодовой крапивницей, синдромом Макла-Уэллса и младенческим мультисистемным воспалительным заболеванием (*Neonatal Onset Multisystemic Inflammatory Disease – NOMID*), или хроническим младенческим неврологическим кожно-артикулярным синдромом (*Chronic Infantile Neurological Cutaneous and Articular syndrome – CINCA*) [13]. Семейная холодовая крапивница характеризуется развитием приступов лихорадки, крапивницы, конъюнктивита и артралгий после охлаждения. Приступы продолжаются не более 24 ч. При синдроме Макла-Уэллса отмечаются сходные

trials4_Layout 1 11.09.18 9:14 Page 61

ТАБЛИЦА 1. Критерии диагностики ПБ (Tel-Hashomer)

Большие критерии	Малые критерии
• Повторные приступы лихорадки в сочетании с серозитом (перитонитом, синовитом или плевритом) • АА-амилоидоз при отсутствии предрасполагающего заболевания • Эффективность терапии колхицином	• Повторные приступы лихорадки • Рожеподобная эритема • ПБ у родственника первой степени родства

Примечание: диагноз ПБ может быть установлена при наличии по крайней мере двух больших критериев или одного большого и двух малых критериев

приступы, однако специфические триггеры отсутствуют. Кроме того, у пациентов развивается нейросенсорная тугоухость и нередко – АА-амилоидоз с преимущественным поражением почек. Наиболее тяжелым течением отличается синдром NOMID/CINCA. Поми мо сыпи, лихорадки, артралгий и потери слуха при этом синдроме наблюдаются поражение центральной нервной системы, прогрессирующее снижение зрения, деформация костей и суставов, задержка роста, укорочение ног и рук, дисморфизм лица.

В клиническом исследовании полный ответ на одну инъекцию канакинумаба был достигнут у 34 (97%) из 35 пациентов с CAPS. Во время двойной слепой части ответ на лечение сохранялся у всех 15 больных, получавших канакинумаб, в то время как у 13 (81%) из 16 пациентов группы плацебо развивались обострения заболевания ($p<0,001$). Переход с плацебо на канакинумаб во время третьей части исследования привел к быстрому уменьшению симптомов и снижению концентрации острофазовых белков. К концу 48-недельного исследования ремиссия наблюдалась у 28 (90%) из 31 больного. Эффективность канакинумаба была подтверждена в 2-летнем открытом, многоцентровом исследовании у 166 детей и взрослых со всеми тремя фенотипами CAPS [14].

Еще одним зарегистрированным показанием к назначению канакинумаба является лечение системного юношеского идиопатического артрита и болезни Стилла взрослых, которые характеризуются не только сходными клиническими проявлениями, но и общими механизмами развития, в частности, важное значение в патогенезе придают аутовоспалению. Соответственно, их часто рассматривают как два варианта одного заболевания (болезнь Стилла) [15]. Эффективность канакинумаба в лечении системного юношеского идиопатического артрита установлена в двух рандомизированных клинических исследованиях [16]. В первом из них сравнивали рез ультаты однократного подкожного введения канакинумаба (4 мг/кг) или плацебо у 84 детей. По эффективности, которую оценивали на основании нормализации температуры тела и улучшения на 30% и более по крайней мере 3 из 6 основных проявлений заболевания, антагонист ИЛ-1β достоверно превосходил плацебо. Через 15 дней частота ответа на лечение, сохранявшегося через 29 дней, в двух группах составила 84% и 10%, соответственно ($p<0,001$).

Во втором исследовании 177 детей с системным юношеским идиопатическим артритом получали канакинумаб открытым методом в течение от 14 до 32 недель (медиана – 4 инъекции). Во время открытой фазы 73% больных ответили на лечение, а у 31% – была достигнута ремиссия заболевания. После завершения открытой фазы 100 пациентов, ответивших на лечение и снизивших дозу глюкокортикостероидов, были рандомизированы на две группы и продолжили лечение канакинумабом или плацебо. К концу наблюдения ремиссия заболевания была отмечена у 62% больных группы канакинумаба и 34% пациентов группы плацебо.

Результаты нескольких небольших исследований показали, что канакинумаб может быть эффективным в лечении колхицинрезистентной ПБ, MKD/HIDS и TRAPS [17-21]. Целью исследования CLUSTER (*Canakinumab Pivotal Umbrella Study in Three Hereditary Periodic Fevers*) было подтвердить эффективность и безопасность канакинумаба при этих трех наследственных заболеваниях [22].

Дизайн исследования CLUSTER

Исследование проводилось по одинаковому протоколу в трех когортах пациентов. В него включали детей и взрослых с обострением аутовоспалительного заболевания, критериями которого были повышение уровня С-реактивного белка более 10 мг/л и общая оценка активности болезни врачом (индекс ≥2 по 5-балльной шкале). Диагноз ПБ устанавливали на основании диагностических критериев Tel-Hashomer (табл. 1) при наличии по крайней мере одной мутации гена *MEFV* и по крайней мере одного приступа лихорадки в месяц несмотря на лечение колхицином в стандартной дозе (1,0-3,0 мг/сут). Во время исследования терапию колхицином продолжали в стабильной дозе, не сопровождавшейся непереносимыми побочными эффектами. Критериями диагноза MKD/HIDS были наличие соответствующей мутации или снижение активности мевалонаткиназы в сочетании по крайней мере с тремя эпизодами лихорадки за предыдущие 6 мес. Диагноз TRAPS устанавливали на основании результатов генетического исследования и наличия постоянной или рецидивирующей лихорадки (более 6 эпизодов за год).

Во время первой 16-недельной части исследования пациентов рандомизировали на две группы и назначали канакинумаб в дозе 150 мг подкожно или плацебо каждые 4 недели. При отсутствии ответа доза препарата могла быть увеличена слепым методом до 300 мг каждые 4 недели. Через 16 недель пациентов, ответивших на лечение, повторно рандомизировали и продолжали лечение канакинумабом в дозе 150 мг каждые 8 недель

trials4_Layout 1 11.09.18 9:14 Page 62

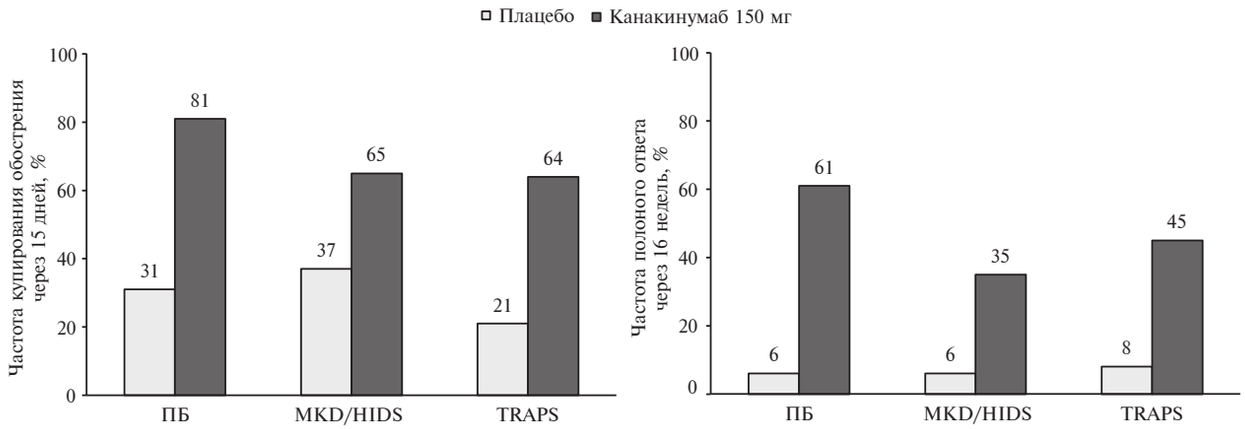

Рис. 1. Эффективность канакинумаба у пациентов с колхицинрезистентной ПБ, MKD/HIDS и TRAPS в исследовании CLUSTER.

или плацебо. Во время второй 24-недельной части исследования допускалось увеличение кратности инъекций до одной каждые 4 недели, а также дозы препарата до 300 мг в случае развития обострения. В последующем пациенты получали канакинумаб открытым методом в течение еще 72 недель.

Первичной конечной точкой служила доля пациентов, у которых был достигнут полный ответ через 15 дней (индекс активности <2 и уровень СРБ ≤10 мг/л) и отсутствовали новые обострения в течение 16 недель.

Результаты исследования CLUSTER

Эффективность канакинумаба. В международное многоцентровое исследование были включены 63 больных колхицинрезистентной ПБ, 72 пациента с MKD/HIDS и 46 больных TRAPS. У всех пациентов диагноз был подтвержден при молекулярно-генетическом исследовании, а течение заболевание было тяжелым. Большинство больных ПБ получали лечение колхицином.

Через 15 дней во всех трех когортах частота купирования обострения аутовоспалительного заболевания в группах канакинумаба превышала таковую в группах плацебо (рис. 1). Еще более выраженное преимущество канакинумаба перед плацебо было выявлено при анализе первичной конечной точки, которая предполагала оценку частоты полного ответа через 16 недель: 61% и 6%, соответственно, в когорте пациентов с ПБ (p<0,001), 35% и 6% в когорте больных с MKD/HIDS (p=0,003) и 45% и 8% в когорте больных TRAPS (p=0,006) (рис. 1). При включении в анализ пациентов, у которых дозах канакинумаба была увеличена до 300 мг каждые 4 недели в связи с недостаточностью эффективностью лечения, частота полного ответа увеличилась до 71% у больных ПБ, 57% у пациентов с недостаточностью MKD/HIDS и 73% у больных TRAPS (p<0,001 по сравнению с плацебо во всех трех случаях). Канакинумаб по эффективности превосходил плацебо во всех возрастных группах пациентов (от 2 до <12 лет, от 12 до <18 лет, 18 лет и старше).

По частоте клинического ответа на лечение (индекс активности по оценке врачей <2) через 16 недель канакинумаб также достоверно превосходил плацебо у больных ПБ (65% и 9%, соответственно; p<0,001), MKD/HIDS (46% и 6%; p=0,001) и TRAPS (45% и 4%; p=0,006). Эффективность канакинумаба была подтверждена при анализе частоты лабораторного ответа (снижение уровня СРБ ≤10 мг/л), которая при лечении ингибитором ИЛ-1 β была достоверно выше, чем при введении плацебо, во всех когортах больных, в том числе ПБ (68% и 6%, соответственно; p<0,001), MKD/HIDS (41% и 6%; p=0,002) и TRAPS (36% и 8%; p=0,03). Частота снижения уровня SAA ≤10 мг/л в группах канакинумаба также была выше, чем в группах плацебо, хотя разница достигла статистической значимости только в когорте больных TRAPS (27% и 0%, p=0,047).

У больных, прекративших лечение канакинумабом и переведенных на инъекции плацебо во время второй части исследования, частота рецидивов была достоверно выше, чем у пациентов, продолжавших терапию исследуемым препаратом (73% и 32%, соответственно). Продолжение лечения канакинумабом у больных, достигших полного ответа, позволяло сохранить достигнутый эффект в течение 24 недель у всех больных ПБ, 82% пациентов с MKD/HIDS и 83% больных TRAPS. Введение канакинумаба каждые 8 недель обеспечивало контроль над активностью болезни у 46% пациентов с колхицинрезистентной ПБ, 23% больных с MKD/HIDS и 53% пациентов с TRAPS. Дозу препарата пришлось увеличить до 300 мг каждые 4 недели у 10%, 29% и 8% пациентов, соответственно.

Через 40 недель уровень SAA снизился во всех когортах больных. К этому сроку медиана его концентрации составляла 20,0, 14,5 и 10,5 мг/л у больных ПБ, MKD/HIDS и TRAPS, соответственно. Примерно у 25% пациентов содержание SAA превышало 50 мг/л, однако более чем у половины больных оно составляло менее 20 мг/л (рис. 2). Последний уровень ассоциируется с

trials4_Layout 1 11.09.18 9:14 Page 63

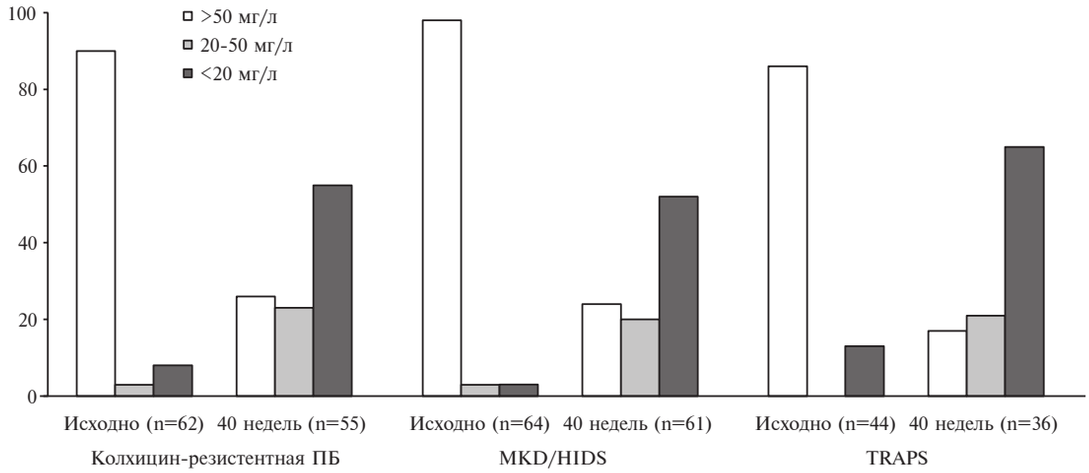

Рис. 2. Доля пациентов (%) с различными уровнями SAA исходно и на фоне лечения канакинумабом в исследовании CLUSTER

подавлением прогрессирования АА-амилоидоза [23].

Безопасность. Во время исследования оппортунистические инфекции, случаи туберкулеза или смерти зарегистрированы не были. Частота нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений при лечении канакинумабом была выше, чем при применении плацебо. Самыми распространенными нежелательными явлениями были инфекции (прежде всего дыхательных путей), боль в животе, головная боль и реакции в месте инъекции (табл. 2). Тем не менее, частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений была низкой. Так, препарат был отменен только у 2 пациентов с MKD/HIDS и 2 больных TRAPS.

Заключение

ИЛ-1β – это основной провоспалительный цитокин, играющий ключевую роль в патогенезе аутовоспалительных заболеваний, что обосновывает применение ингибиторов ИЛ-1β для их лечения. Эффективность и безопасность канакикумаба ранее были установлены в двойных слепых, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с системным юношеским идиопатическим артритом (болезнью Стилла) и CAPS.

Исследование CLUSTER подтвердило эффективность препарата у больных колхицин резистентной ПБ и другими более редкими аутовоспалительными заболеваниями – MKD/HIDS и TRAPS. У пациентов, получавших плацебо, полный ответ на лечение отмечался редко – в 6-8% случаев, в то время как применение канакинумаба, дозу которого при необходимости увеличивали вдвое (со 150 до 300 мг каждые 4 недели), полного ответа удалось достичь примерно у 70% пациентов с колхицинрезистентной ПБ и TRAPS и более чем у половины больных с MKD/HIDS. Продолжение терапии канакинумабом в течение последующих 24 недель обеспечивало контроль над активностью болезни у большинства обследованных пациентов, ответивших на лечение, что указывало на устойчивость достигнутого эффекта. При отсутствии полного ответа терапия канакинумабом ассоциировалась со значительным сокращением числа и длительности эпизодов лихорадки в год (рис. 3). При поддерживающей терапии примерно у половины больных ПБ и TRAPS для профилактики приступов было достаточно введения препарата каждые 8 недель, в то время как в трети случаев кратность введения была увеличена до исходной (каждые 4 недели). У пациентов с MKD/HIDS для профилактики приступов требовались более высокие дозы канакинумаба.

Одним из основных осложнений аутовоспалительных заболеваний является АА-амилоидоз, поражающий в основном почки и приводящий к развитию терминальной хронической почечной недостаточности. АА-амилоид формируется из циркулирующего белка-предшественника SAA, близкого СРБ. В исследовании CLUSTER лечение канакинумабом у большинства

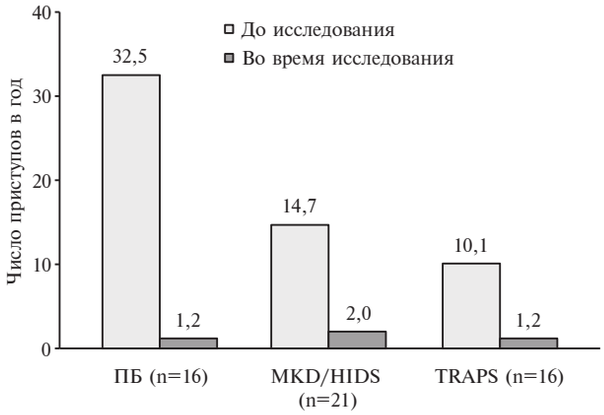

Рис. 3. Число приступов в год до исследования и во время лечения канакинумабом в исследовании CLUSTER

trials4_Layout 1 11.09.18 9:14 Page 64

ТАБЛИЦА 2. Частота нежелательных явлений (на 100 пациенто-лет) в исследовании CLUSTER

	Плацебо	ПБ	MKD/HIDS	TRAPS
Экспозиция, пациенто-лет	8,0	45,6	51,0	39,2
Инфекции	236,5	173,3	313,5	148,0
Боль в животе	112,0	26,3	29,4	25,5
Головная боль	87,1	28,4	49,0	28,1
Диарея	49,8	19,7	39,2	20,4
Артралгии	24,9	15,4	39,2	23,0
Реакции в месте инъекции	12,4	43,9	33,3	28,1

пациентов привело к снижению содержания SAA в сыворотке менее 20 мг/л. Такой уровень SAA позволяет избежать развития или прогрессирования АА-амилоидоза.

Переносимость канакинумаба у детей и взрослых с аутовоспалительными заболеваниями была в целом хорошей. Лечение было прекращено из-за нежелательных явлений только у 4 пациентов.

1. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. Cell 1999;97(1):133-44.
2. Кочубей Л.Н., Виноградова О.М., Серов В.В., Васильева Н.А. Прогноз и выживаемость больных вторичным амилоидозом (анализ 146 случаев). Тер архив 1993;6:48.
3. Gattorno M, Sormani M, D'Osualdo A, et al. A diagnostic score for molecular analysis of hereditary autoinflammatory syndromes with periodic fever in children. Arhtr Rheum 2008;58(6):1823.
4. de Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. Annu Rev Immunol 2015;33:823-74.
5. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. Annu Rev Immunol 2009;27:621-68.
6. Stojanov S, McDermott MF. The tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome: current concepts. Expert Rev Mol Med 2005;7(22):1-18.
7. Рамеев В.В., Козловская Л.В., Богданова М.В., Моисеев С.В. Современные представления о периодической болезни и клинические рекомендации по диагностике и лечению. Клин фармакол тер 2018;27(2):18-26.
8. Pras E, Aksentijevich I, Gruberg L, et al. Mapping of a gene causing familial Mediterranean fever maps to the short arm of chromosome 16. N Engl J Med 1992;326:1509.
9. Chae JJ, Wood G, Richard K, et al. The familial Mediterranean fever protein, pyrin, is cleaved by caspase-1 and activates NF-kappaB through its N-terminal fragment. Blood 2008;112(5):1794-803.
10. Yu J-W, Wu J, Zhang Z, et al. Cryopyrin and pyrin activate caspase-1, but not NF-kappaB, via ASC oligomerization. Cell Death Differ 2006;13(2):236-49.
11. Виноградова О.М. Периодическая болезнь, М., Медицина, 1973.
12. Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. N Eng J Med 2009;360(23): 2416-25.
13. Козловская Л.В., Рамеев В.В., Новиков П.И. и др. Криопирин-ассоциированный периодический синдром. Клин фармакол тер 2018;25(2):82-9.
14. Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. Ann Rheum Dis 2011;70(12):2095-102.
15. Моисеев С.В., Новиков П.И., Рамеев В.В. Болезнь Стилла у детей и взрослых: новые представления о патогенезе и современные методы лечения. Клин фармакол тер 2017;26(4):15-20.
16. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med 2012;367:2396-406.
17. GuŤA, Ozdogan H, Erer B, et al. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. Arthritis Res Ther 2015;17:243.
18. Brik R, Butbul-Aviel Y, Lubin S, et al. Canakinumab for the treatment of children with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: a 6-month open-label, single-arm pilot study. Arthritis Rheumatol 2014;66:3241-3.
19. Arostegui JI, Anton J, Calvo I, et al. Open-label, phase II study to assess the efficacy and safety of canakinumab treatment in active hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. Arthritis Rheumatol 2017;69:1679-88.
20. Gattorno M, Pelagatti MA, Meini A, et al. Persistent efficacy of anakinra in patients with tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. Arthritis Rheum 2008;58:1516-20.
21. Obici L, Meini A, Cattalini M, et al. Favourable and sustained response to anakinra in tumour necrosis factor receptor- associated periodic syndrome (TRAPS) with or without AA amyloidosis. Ann Rheum Dis 2011;70:1511-2.
22. De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, et al. Canakinumab for the treatment of autoinflammatory recurrent fever syndromes. N Engl J Med 2018;378(20): 1908-19.
23. Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. N Engl J Med 2007;356:2361-71.

The interleukin-1β inhibitors for the treatment of familial Mediterranean fever and other autoinflammatory diseases: CLUSTER trial

S.V. Moiseev, V.V. Rameev

Inherited autoinflammatory diseases are a group of familial periodic fevers that include familial Mediterranean fever, criopyrin-associated periodic syndrome (CAPS), mevalonate kinase deficiency/hyperimmunoglobulin D syndrome (MKD/HIDS), tumor necrosis factor-associated periodic syndrome (TRAPS), etc. Autoinflammatory syndromes are defined as conditions caused by an exaggerated innate immune system response rather than by disorder of humoral or cellular immunity. Interleukin-1 β is a common mediator in these diseases. Several biologic agents, including canakinumab, inhibit effects of interleukin-1β and were shown to be safe and effective in the treatment of CAPS, systemic juvenile idiopathic arthritis and adult-onset Still's disease. In the recent double-blind, randomized, placebo controlled trial (CLUSTER), the efficacy and safety of canakinumab were shown in patients with colchicine-resistant familial Mediterranean fever, MKD/HIDS, and TRAPS.

Key words. *Autoinflammation, familial Mediterranean fever, mevalonate kinase deficiency/hyperimmunoglobulin D syndrome, TRAPS, interleukin-1β, canakinumab.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 24 (4), 59-64.

lecture4-new_Layout 1 11.09.18 10:19 Page 66

ЛЕКЦИЯ

Эффективность и безопасность апремиласта в лечении псориаза и псориатического артрита

П.И. Новиков, С.В. Моисеев

Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Клиника им. Е.М. Тареева,
Университетская клиническая больница №3, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университ), Москва

Апремиласт, ингибирующий фосфодиэстеразу 4 типа и подавляющий синтез различных провоспалительных цитокинов, – это низкомолекулярный базисный противовоспалительный препарат таргетного действия, предназначенный для лечения средне-тяжелого и тяжелого бляшечного псориаза и активного псориатического артрита (ПсА). В рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях 3 фазы, проводившихся в целом у нескольких тысяч больных псориазом (ESTEEM 1, 2) и ПсА (PALACE 1-3, ACTIVE), апремиласт по эффективности достоверно превосходил плацебо. Апремиласт не является белком и, соответственно, не обладает иммуногенностью. В клинических исследованиях апремиласт характеризовался благоприятным профилем безопасности, в частности не вызывал увеличения риска инфекционных осложнений.

Ключевые слова. *Апремиласт, базисные противовоспалительные препараты таргетного действия, псориаз, псориатический артрит.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (4), 66-70.

Псориаз – это хроническое иммуновоспалительное заболевание кожи, распространенность которого в общей популяции достигает 2% [1]. В настоящее время псориаз рассматривают как системное заболевание, поражающее не только кожу, но и другие ткани, в частности суставы и ногти [2]. Псориатический артрит (ПсА) развивается примерно у каждого третьего больного псориазом и может сопровождаться воспалением энтезисов (энтезит) и сухожилий пальцев кистей и стоп (дактилит, теносиновит), тел позвонков (спондилит) и илиосакральных сочленений (сакроилиит) [3,4]. Для лечения средне-тяжелого и тяжелого бляшечного псориаза и ПсА применяют различные базисные противовоспалительные препараты (БПВП), прежде всего метотрексат, и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в том числе ингибиторы фактора некроза опухоли- α (ФНО-α), интерлейкинов-12/23 (ИЛ-12/23) и ИЛ-17А, которые оказывают действие на все проявления псориатической болезни [5,6].

Апремиласт – это таблетированный представитель низкомолекулярных БПВП таргетного действия для лечения псориаза и ПсА [7]. Апремиласт оказывает селективное ингибирующее действие на фосфодиэстеразу 4 типа (ФДЭ 4), которая разрушает цикло-аденозинмонофосфат (цАМФ) [8]. Увеличение содержания цАМФ в клетках, экспрессирующих ФДЭ 4, сопровождается подавлением синтеза провоспа лительных цитокинов, в том числе ФНО-α, интерферона-γ, интерлейкинов 12, 17, 22, 23, и хемокинов (CXCL9, CXCL10 и CCL4). Таким образом, апремиласт действует на начальном этапе воспалительного каскада и регулирует продукцию многочисленных компонентов воспалительного ответа [9].

В Российской Федерации апремиласт в дозе 30 мг два раза в день зарегистрирован под торговым названием ОТЕСЛА® для лечения активного ПсА у взрослых в виде монотерапии или в комбинации с БПВП при недостаточном ответе или при непереносимости предшествующей терапии БПВП, а также для лечения средне-тяжелого и тяжелого бляшечного псориаза у взрослых при недостаточном ответе, наличии противопоказаний или непереносимости других БПВП, вклю-

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

lecture4-new_Layout 1 11.09.18 10:19 Page 67

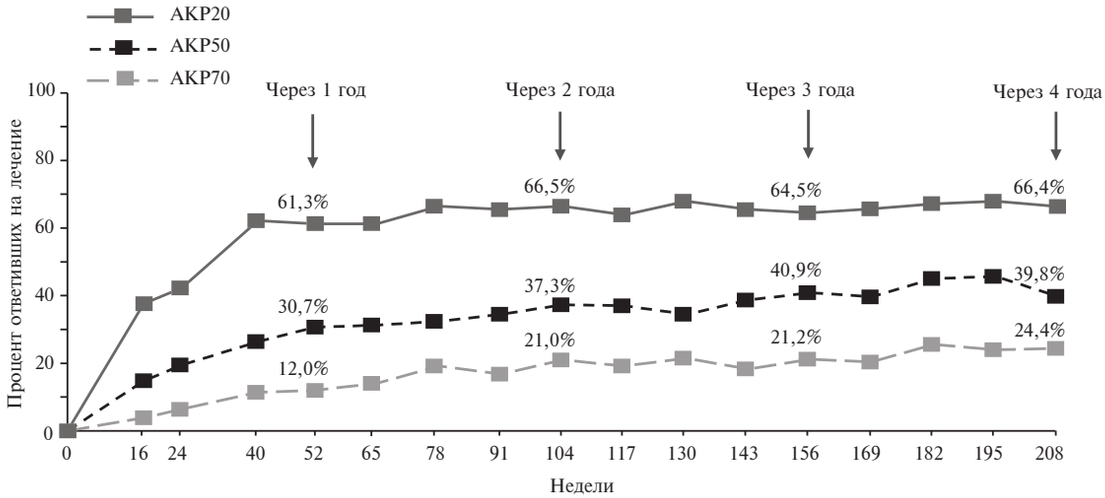

Рис. 1. Частота ответа по критериям АКР при длительном лечении апремиластом у больных ПсА

чая циклоспорин, метотрексат или лекарственные средства, применяемые вместе с ультрафиолетовым-А облучением. Апремиласт был включен в Российские федеральные рекомендации, рекомендации EULAR (European League Against Rheumatism), GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis), NICE (National Institute for Health and Care Excellence) для лечения пациентов с активным ПсА и псориазом [10-13].

Эффективность апремиласта в лечении псориатического артрита и псориаза

Эффективность и безопасность апремиласта в лечении ПсА изучались в рандомизированных, плацебо-контролируемых клинических исследованиях 3 фазы (программа PALACE), которые проводились по сходным протоколам [14-16]. В целом в эти исследования были включены более 2000 взрослых больных активным ПсА (по крайней мере 3 опухших и болезненных сустава, длительность артрита ≥3 или ≥6 месяцев), которые получали апремиласт в дозах 20 или 30 мг два раза в день или плацебо. В исследования PALACE 1, PALACE 2 и PALACE 3 включали больных, которые ранее принимали стандартные БПВП (72-83% пациентов) или ГИБП (15-28%). Допол ни тель ным критерием включения в исследование PALACE 3 было наличие по крайней мере одной псориатической бляшки размером ≥2 см. Во время исследований допускалась сопутствующая терапия метотрексатом, сульфасалазином, лефлуномидом, глюкокортикостероидами в низких дозах и/или нестероидными противовоспалительными препаратами. Первичной конечной точкой исследований PALACE была частота ответа по критериям Амери канской коллегии ревматологов (АКР 20) через 16 недель, а основной вторичной конечной точкой – изменение индекса нетрудоспособности по вопроснику Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI).

По частоте ответа по критерию АКР 20 апремиласт превосходил плацебо как у больных, получавших БПВП (32-41% и 18-19%, соответственно), так и пациентов, которые ранее не принимали БПВП или ГИБП (31% и 16%). К настоящему времени опубликованы результаты долгосрочной терапии апремиластом. Так, через 1 год применения препарата ответ по АКР 20 наблюдался у 61,3% пациентов, через 4 года – у 66,4% [17]. Таким образом, с течением времени отмечалось постепенное стабильное нарастание терапевтического эффекта (рис. 1).

Эффективность апремиласта была подтверждена и при анализе динамики индекса HAQ-DI, который в большей степени снизился при применении исследуемого препарата. Клинически значимое снижение индекса HAQ-DI по крайней мере на 0,35 через 156 недель было достигнуто у 48% больных в исследованиях PALACE 1, 2 и 3. Стоит также отметить, что по данным мета-анализа исследований PALACE 1, 2 и 3, у больных, завершивших 52- и 104-недельную терапию апремиластом, отмечалось снижение индекса утомляемости (FACIT-F) на 4,8 и 5,6 балла, соответственно, а клинически значимое снижение этого показателя в обеих точ-

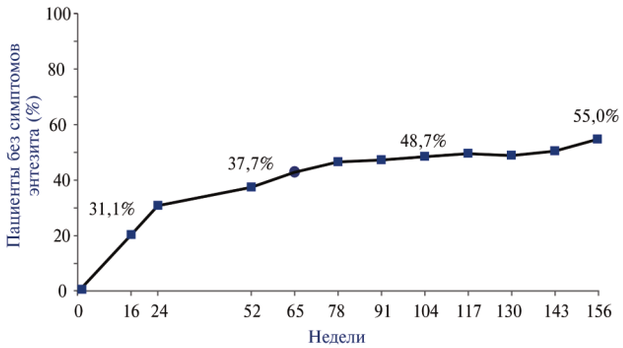

Рис. 2. Динамика процента больных, у которых отсутствовали признаки энтезита, при длительном лечении апремиластом в дозе 30 мг два раза в день

lecture4-new_Layout 1 11.09.18 10:19 Page 68

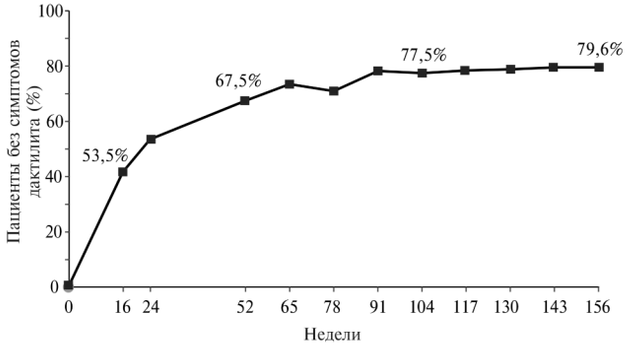

Рис. 3. Динамика процента больных, у которых отсутствовали признаки дактилита, при длительном лечении апремиластом в дозе 30 мг два раза в день

ках было достигнуто примерно у половины пациентов.

Во всех трех исследованиях лечение апремиластом привело также к достоверному уменьшению числа болезненных и припухших суставов, индекса DAS28-СРБ, а также к уменьшению проявлений энтезитов и дактилитов. По данным анализа исследований PALACE 1, 2 и 3, через 3 года применения апремиласта симптомы дактилита были полностью устранены у 79,6% пациентов, симптомы энтезита – у 55,0% (рис. 2, 3).

Эффективность апремиласта была подтверждена в рандомизированном, двойном слепом, международном исследовании ACTIVE, в которое были включены 219 пациентов с активным ПсА (по крайней мере три болезненных сустава и по крайней мере три припухших сустава) длительностью ≥3 мес [18]. Больные ранее не получали ГИБП, а стандартные БПВП отменяли перед началом исследования, во время которого допускалась только сопутствующая терапия пероральными глюкокортикостероидами в стабильных низких дозах и/или НПВП. Пациентов рандомизировали на группы апремиласта в дозе 30 мг два раза в день или плацебо. Через 16 недель больных, у которых счет болезненных и припухших суставов не улучшался по крайней мере на 10%, переводили на апремиласт, а через 24 недели исследуемый препарат назначали всем оставшимся пациентам группы плацебо.

Действие монотерапии апремиластом проявлялось быстро. Уже через 2 недели частота ответа по критерию АКР 20 в основной группе достоверно превышала таковую в группе плацебо (16,4% и 6,4%, соответственно; p=0,0252) (рис. 4). При продолжении лечения частота ответа постепенно нарастала и через 16 недель (первичная конечная точка) достигла 38,2% против 20,2% в группе плацебо (p<0,01).

Достигнутый эффект сохранялся в отдаленном периоде. Через 52 недели частота ответа по критерию АКР 20 у больных, продолжавших прием апремиласта (n=171), составила 63,3%. Достоверное преимущество апремиласта перед плацебо было выявлено и при анализе снижения индекса HAQ-DI как через 2 недели (на 0,13 и 0,05, соответственно; p<0,05), так через 16 недель (на 0,21 и 0,06; p<0,05). Лечение апремиластом по сравнению с плацебо привело также к достоверному снижению индекса DAS28-СРБ (p<0,05) через 2 и 16 недель (табл. 1).

Таким образом, результаты двойных слепых, контролируемых исследований 3 фазы показали, что апремиласт в дозе 30 мг два раза в день по эффективности превосходит плацебо у больных ПсА. Действие препарата проявлялось уже в первые 2 недели, а через 16 недель доля пациентов, ответивших на лечение (АКР 20), составляла 30-40% и достоверно превышала таковую в группе плацебо. Через 3-4 года ответ по критерию АКР 20 наблюдался примерно у 2/3 больных ПсА, продолжавших терапию апремиластом.

Эффективность апремиласта у пациентов со среднетяжелым и тяжелым псориазом изучалась в регистрационных, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях 3 фазы ESTEEM [19,20]. В эти исследования были включены

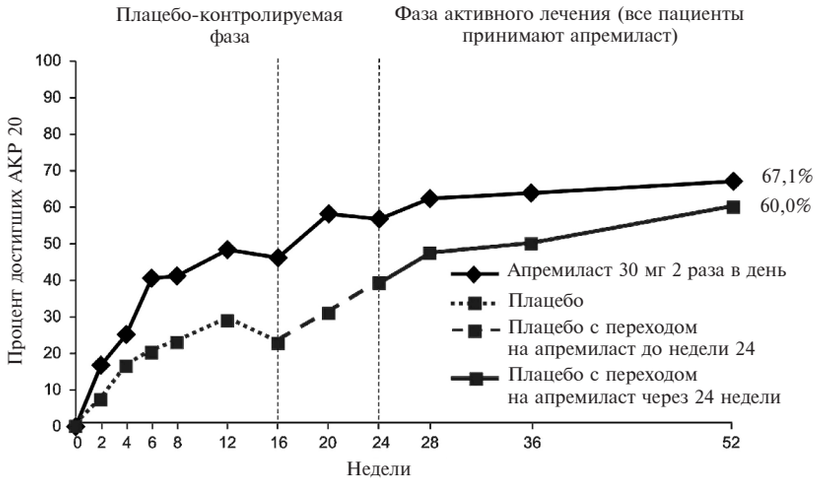

Рис. 4. Частота ответа по критериям АКР 20 у больных ПсА в исследовании ACTIVE

lecture4-new_Layout 1 11.09.18 10:19 Page 69

ТАБЛИЦА 1. Влияние апремиласта на выраженность симптомов ПсА и функциональную активность пациентов в исследовании ACTIVE

Показатели	Исходно	2 нед	16 нед	52 нед
Частота ответа по АКР20, %	-	16,4	38,2	67,1
DAS-28 (СРБ)	4,81	-0,59	-1,07	-1,71
Выраженность энтезита (GEI: 0-6)	2,30	-1,10	-1,50	-1,60
Функциональные нарушения (HAQ-DI: 0-3)	1,25	-0,13	-0,21	-0,40

взрослые больные средне-тяжелым или тяжелым бляшечным псориазом кожи (индекс PASI ≥12), нуждавшиеся в системной терапии или фототерапии.

Первые результаты лечения отмечались уже через 2 недели применения препарата, а через 16 недель исходное значение индекса PASI уменьшилось по крайней мере на 75% (PASI 75) у трети пациентов. Через 52 недели достигнутый ответ на лечение сохранялся у пациентов, продолживших прием апремиласта.

Особый интерес представляют данные субанализа исследований, отражающие терапевтическую эффективность препарата в отношении проявлений псориаза ногтей и волосистой части головы, которые, в целом, хуже поддаются лечению [21]. В исследовании ESTEEM через 16, 32 и 52 недели индекс NAPSI, который используется для оценки тяжести поражения ногтей, уменьшился на 22,5%, 43,6% и 60,2%, соответственно, а в исследовании ESTEEM 2 – на 29,0%, 60,0% и 59,7%. При этом индекс NAPSI в те же сроки уменьшился по крайней мере в два раза у 33,3%, 45,2% и 63,0% больных, соответственно, в первом исследовании и у 44,6%, 55,4% и 68,6% пациентов во втором исследовании.

Эффективность апремиласта была показана и при анализе динамики поражения волосистой части головы. Так, через 52 недели полное или практически полное разрешение псориаза этой локализации быдо достигнуто у 73,0% пациентов в исследовании ESTEEM 1 и у 62,5% больных в исследовании ESTEEM 2.

Профиль безопасности апремиласта у больных ПсА и псориазом

Отличительной особенностью апремиласта являются хорошая переносимость и благоприятный профиль безопасности [22,23]. При длительном лечении апремиластом у больных псориазом и ПсА не было выявлено увеличения риска серьезных инфекций, сердечно-сосудистых исходов или злокачественных опухолей, частота которых оставалась очень низкой [7]. Также не было выявлено ни одного случая реактивации латентного туберкулеза.

Все ГИБП представляют собой белки, которые обладают иммуногенностью и вызывают образование антител, в том числе с нейтрализующей активностью. Появление нейтрализующих антител при введении ГИБП может нивелировать эффект лечения. По данным мета-анализа 68 исследований более чем у 14000 пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями, получавших ингибиторы ФНО-α, частота образования антител к препаратам этой группы составила в целом 12,7%, а при применении инфликсимаба достигла 25,3% [24]. Риск формирования антительного ответа был ниже при применении ГИБП, представляющих собой человеческие антитела, таких как секукинумаб или устекинумаб. Апремиласт – это низкомолекулярный непептидный препарат, поэтому он не способен вызывать появление антител.

В клинических исследованиях основными нежелательными эффектами препарата были легкие или умеренно выраженные желудочно-кишечные нарушения, в том числе диарея, тошнота и рвота, которые возникали в течение первых 2 недель и проходили в течение 4 недель [25]. У большинства больных желудочно-кишечные расстройства не требовали прекращения приема апремиласта. Кроме того, при лечении апремиластом встречались инфекции верхних дыхательных путей и головная боль, в том числе напряжения [7]. При более длительном применении апремиласта (до 156 недель в исследованиях ESTEEM и до 208 недель в исследованиях PALACE) частота и тяжесть нежелательных явлений не нарастали, а новых значимых нежелательных реакций выявлено не было [26,27].

В клинических исследованиях у больных псориазом и ПсА частота депрессии при лечении апремиластом была несколько выше, чем при приеме плацебо. У пациентов с псориазом депрессия ни в одном случае не потребовала прекращения лечения, в то время как у больных ПсА частота отмены апремиласта из-за депрессии составила 0,2% (3 из 1945 пациентов). Псориаз сам по себе ассоциируется с депрессией. Соот ветственно, депрессивное состояние не является основанием для отказа от лечения, однако в таких случаях следует соблюдать осторожность.

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек апремиласт применяют в стандартной дозе, в то время как при тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина <30 мл/мин) дозу снижают до 30 мг один раз в сутки. При нарушении функции печени дозу апремиласта менять не следует.

Заключение

Апремиласт – это таблетированный препарат, который действует на более раннем этапе воспалительного каскада, чем ГИБП, в том числе ингибиторы ФНО-α, ИЛ-12/23 и ИЛ-17А, и вызывает подавление продукции различных медиаторов воспаления. Апремиласт применяют в дозе 30 мг два раза в день для лечения ПсА у взрослых в виде монотерапии или в комбинации с БПВП при недостаточном ответе или при непереносимости предшествующей терапии БПВП, а также для лечения средне-тяжелого и тяжелого бляшечного псо-

lecture4-new_Layout 1 11.09.18 10:19 Page 70

риаза у взрослых при недостаточном ответе, наличии противопоказаний или непереносимости других БПВП, включая циклоспорин, метотрексат или лекарственные средства, применяемые вместе с ультрафиолетовым-А облучением.

В рандомизированных, двойных слепых клинических исследованиях 3 фазы у больных средне-тяжелым и тяжелым бляшечным псориазом и ПсА апремиласт по эффективности достоверно превосходил плацебо, а достигнутый ответ сохранялся в отдаленном периоде. Терапия апремиластом вызывала уменьшение тяжести псориаза ногтей и волосистой части головы, который в целом хуже поддается лечению, а также улучшала качество жизни пациентов с псориазом.

У пациентов с активным ПсА апремиласт оказывал быстрое действие и уменьшал симптомы артрита, энтезита и дактилита. Судить о сравнительной эффективности апремиласта и ГИБП сложно, учитывая отсутствие прямых сравнительных исследований. Преимуществом апремиласта являются возможность приема внутрь и благоприятный профиль безопасности. Лечение этим препаратом не сопровождается повышением риска инфекционных осложнений, в том числе активации латентного туберкулеза, и образованием антител.

1. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med 2009;361(12):496-509.
2. Круглова Л.С., Моисеев С.В. Блокада интерлейкина-17 – новые горизонты эффективности и безопасности в лечении псориаза. Клин фармакол тер 2017;26(2):5-12.
3. Коротаева Т.В. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология 2014;52(6): 650–9.
4. Национальное руководство по ревматологии. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010, 320 с.
5. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis 2016;75:499–510.
6. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: treatment recommendations for psoriatic arthritis 2015. Arthritis Rheumatol 2016;68:1060–71.
7. Keating GM. Apremilast: a review in psoriasis and psoriatic arthritis. Drugs 2017;77(4):459-72.
8. Abdulrahim H, Thistleton S, Adebajo AO, et al. Apremilast: a PDE4 inhibitor for the treatment of psoriatic arthritis. Expert Opin Pharmacother 2015;16(7):1099-108.
9. Haber SL, Hamilton S, Bank M, et al. Apremilast: a novel drug for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. Ann Pharmacother 2016;50(4):282–90.
10. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis 2016;75:499–510.
11. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis: treatment recommendations for psoriatic arthritis 2015. Arthritis Rheumatol 2016;68:1060-71.
12. Кубанов А.А. Резолюция Совета российских экспертов: “Апремиласт, ингибитор фосфодиэстеразы 4, как представитель нового класса малых молекул: место в лечении среднетяжелого, тяжелого псориаза и псориатического артрита”. Современная ревматология 2017;11(1):87-9.
13. NICE Evidence-based recommendations on apremilast (Otezla) for treating active psoriatic arthritis in adults. https://www.nice.org.uk/guidance/ta433.
14. Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. Ann Rheum Dis 2014;73(6):1020-6.
15. Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, et al. A phase III, randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis: Results of the PALACE 2 trial. J Rheumatol 2016;43(9):1724-34.
16. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). Ann Rheum Dis 2016;75(6):1065-73.
17. Edwards C, Blanco F, Crowley J, et al. Apremilast is associated with long-term (4-YEAR) DAS-28 (CRP) remission and improvements in skin disease: results from a phase III study in DMARD/biologic-experienced patients with active psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 76(Suppl 2):672.1
18. Nash P, Ohson K, et al; ACTIVE investigators. Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-na ïve patients with psoriatic arthritis: a phase IIIB, randomised controlled trial (ACTIVE). Ann Rheum Dis 2018;77(5): 690-8.
19. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). J Am Acad Dermatol 2015; 73:37-49.
20. Paul C, Cather J, Gooderham M, et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized, controlled trial (ESTEEM 2). Br J Dermatol 2015;173:1387-99.
21. Nguyen CM, Leon A, Danesh M, et al. Improvement of nail and scalp psoriasis using apremilast in patients with chronic psoriasis: phase 2b and 3, 52-week randomized, placebo-controlled trial results. Drugs Dermatol 2016;15(3):272-6.
22. Новиков П.И., Моисеев С.В. Безопасность генно-инженерных биологических препаратов и ингибитора фосфодиэстеразы 4 типа в лечении псориаза и псориатического артрита. Клин фармакол тер 2018;27(1):
23. Dattola A, Del Duca E, Saraceno R, et al. Safety evaluation of apremilast for the treatment of psoriasis. Expert Opin Drug Saf 2017;16(3):381-5.
24. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, 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.
25. Celgene Corporation. Otezla (apremilast) tablets, for oral use: US prescribing information. 2015. http://www.celgene.com/content/uploads/otezla-pi.pdf.
26. Crowley J, Thaçi D, Joly P, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for ≥156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). J Am Acad Dermatol 2017; 77(2):310-7.
27. Crowley J, Wollenhaupt J, Reich K, et al. Long-term safety in psoriasis and psoriatic arthritis patients treated with apremilast: pooled analysis for C156 weeks in the ESTEEM and PALACE 1-3 phase 3 trials [abstract no. P2052 plus poster]. In: 25th Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2016.

Efficacy and safety of apremilast in patients with psoriasis and psoriatic arthritis

P.I. Novikov, S.V. Moiseev

Apremilast is a novel, orally administered, targeted synthetic agent that inhibits PDE4 and secretion of various proinflammatory cytokines. Apremilast is approved for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis (PsA). Efficacy ans safety of apremilast were shown in the randomized, placebo-controlled clinical trials in several thousands of patients with psoriasis (ESTEEM 1, 2) and PsA (PALACE 1-3, ACTIVE). Unlike biologic agents, apremilast does not induce formation of neutralizing antibodies and does not increase the risk of infections.

Key words. *Apremilast, targeted DMARDS, psoriasis, psoriactic arthritis.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (4), 66-70.

safety4_Layout 1 11.09.18 10:23 Page 72

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Назначение потенциально не рекомендованных лекарственных средств (по критериям STOPP/START) как фактор риска падений у пациентов старческого возраста с полипрагмазией

Е.С. Ильина[1], С.П. Бордовский[1], Н.И. Польшина[2], В.Э. Никулин[2], О.Т. Богова[1], С.В. Горбатенкова[3], Д.А. Сычев[1]

[1] ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва
[2] ФГАОУ ВО Сеченовский Университет Минздрава России, Москва
[3] ГБУЗ Госпиталь для ветеранов войн №2 ДЗМ, Москва

Цель. Анализ частоты назначения потенциально не рекомендованных лекарственных средств (ЛС) по критериям STOPP/START пациентам старческого возраста, находящимся в кардиологическом отделении, а также оценка эффективности использования данных критериев для предупреждения лекарственно-индуцированных падений.

Материал и методы. Были проанализированы истории болезни 966 пациентов старческого возраста с полипрагмазией. Пациенты были разделены на две группы: в группу "С падением" включали пациентов, перенесших лекарственно-индуцированное падение в стационаре, в группу "Без падений" — пациентов без падений в стационаре и в анамнезе. Для каждого пациента был составлен список международных непатентованных названий (МНН) ЛС из листа назначений. Далее оценивали наличие потенциально не рекомендованных ЛС по критериям STOPP/ START.

Результаты. В среднем пациентам назначали по 8,95± 2,44 ЛС одновременно, что трактуется как полипрагмазия. В листах назначений было выявлено 862 потенциально не рекомендованных ЛС, применения которых следует избегать людям пожилого и старческого возраста. Сравнение наиболее часто назначаемых не рекомендованных ЛС у пациентов старческого возраста в обеих группах показало, что использование критериев STOPP/START является эффективным для выявления ЛС, потенциирующих развитие падений.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о частом назначении пациентам старческого возраста в кардиологическом отделении стационара потенциально не рекомендованных препаратов, который повышают риск развития неблагоприятных лекарственных реакций, в частности лекарственно-индуцированных падений.

Ключевые слова. *Полипрагмазия, потенциально не рекомендованные лекарственные препараты, пациенты старческого возраста, падения, лекарственно-индуцированные падения, неблагоприятные лекарственные реакции, критерии STOPP/START.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (4), 72-76.

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Одной из тенденций современного здравоохранения является стремительное развитие фармацевтической индустрии, которое привело к многократному увеличению количества лекарственных средств (ЛС). В многочисленных руководствах и рекомендациях с высокой степенью доказательности предписывается назначение нескольких ЛС различных фармакологических групп для лечения одной нозологии, что неизбежно приводит к полипрагмазии, т.е. одновременному назначению пациенту 5 и более ЛС. Между тем установлено, что на фоне полипрагмазии

safety4_Layout 1 11.09.18 10:23 Page 73

многократно повышается риск межлекарственных взаимодействий и развития неблагоприятных лекарственных реакций (НЛР) [1]. У пациентов старших возрастных групп увеличивается количество возраст-ассоциированных заболеваний (полиморбидность), что требует назначения большего количества ЛС для лечения каждого заболевания, поэтому у пациентов старше 65 лет выше риск развития НЛР.

Еще одной причиной значительного повышения частоты НЛР у пациентов старческого возраста является назначение потенциально не рекомендованных ЛС (ПНЛС) [2]. Применение таких ЛС снижает качество жизни пожилых людей и приводит к повышению их заболеваемости, частоты госпитализаций (в том числе в отделения реанимации и интенсивной терапии) и смертности. С целью оптимизации фармакотерапии у пожилых пациентов в разных странах создаются так называемые "ограничительные" перечни (*PIM – Poten - ti ally Inappropriate Medication*), включающие потенциально неуместные или не рекомендованные ЛС для людей старческого возраста. Одними из наиболее широко распространенных среди PIM-перечней являются критерии STOPP/START (*Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions – STOPP и Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment – START*), которые были разработаны ведущими мировыми экспертами в 2008 году [3]. После пересмотра критериев в 2015 году [4] их общее количество увеличилось до 114, включая 80 STOPP критериев и 34 START критерия. По мнению разработчиков, критерии STOPP/ START предназначены для аудита лекарственных назначений во всех амбулаторных и стационар ных учреждениях здравоохранения у людей старше 65 лет. Использование данного инструмента при аудите лекарственных наз - начений может способствовать снижению риска развития НЛР у пациентов старческого возраста путем плановой отмены скомпрометированных ЛС.

По данным Всемирной организации здравоохранения, падения являются второй по значению причиной смерти у пациентов старших возрастных групп [5]. Ежегодно происходит 37,3 миллиона падений с серьезными последствиями, при которых требуется медицинская помощь [3], что делает проблему профилактики падений весьма актуальной. Падение, как маркер НЛР, у пациентов старших возрастных групп было выбрано нами, так как установлена взаимосвязь между применением ЛС и повышенным риском падения. В литературе описаны лекарственно-индуцированные падения, развитие которых связывают с применением определенных групп ЛС [6]. В англоязычной литературе ЛС с подобным эффектом обозначают как FRID (*fall-risk-increase-drug* – ЛС, повышающие риск падения – ЛСПРП). Согласно STOPP/START к ним относят бензодиа - зепины, антипсихотические препараты, блокаторы H_1-гиста миновых рецепторов первого поколения, небензодиазепиновые снотворные и вазодилататоры, селективные α-адреноблокаторы.

Целью исследования был анализ частоты назначения потенциально не рекомендованных ЛС по критериям STOPP/START пациентам старческого возраста, находящимся в кардиологическом отделении многопрофильного стационара, а также оценка эффективности использования данных критериев для предупреждения лекарственно-индуцированных падений.

Материал и методы

Нами проведен анализ эффективности выявления ПНЛС у пациентов, перенесших НЛР в виде падения и без него, с использованием критериев STOPP/START. Как маркер развития НЛР рассматривалось падение (в том числе с развитием травмы), зафиксированное медицинским персоналом стационара.

Были проанализированы 966 историй болезней пациентов старше 75 лет, которые были распределены на 2 группы. Пациенты, перенесшие падение в стационаре, были обследованы на предмет наличия причин падения (нарушение статики, патология опорно-двигательного аппарата, наличие вестибулоатактического синдрома, развитие ургентных ситуаций). При отсутствии таких причин случай падения рассматривали как падение, ассоциированное с приемом ЛСПРП, а данных пациентов включали в группу "С падением". В группу "Без падений" отнесены пациенты без падений в стационаре и падений в анамнезе. Все пациенты находились на лечении в кардиологическом стационаре и получали в среднем 8,95±2,44 препаратов. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями были выбраны в связи с тем, что для их лечения чаще всего применяют многочисленные ЛС.

Для каждого пациента был составлен список международных непатентованных названий (МНН) ЛС из листа назначений. В список были также внесены компоненты комбинированных ЛС, имеющих в своем составе несколько ЛС с различными МНН. Например, препарат "Беродуал" содержит два ЛС (ипратропия бромид и фенотерол), поэтому в список вносили названия ЛС, входящих в состав этого препарата. Далее был проведен анализ лекарственных препаратов из листа лекарственных назначений на предмет наличия ПНЛС по критериям STOPP/START. При использовании критериев STOPP/START мы применяли показатели только из части STOPP, выявляя неуместно назначенные ЛС.

Статистический анализ результатов проводился в приложении Statistica v.13.3. Категориальные переменные оценивали с помощью точного критерия Фишера, числовые переменные – с использованием дисперсионного анализа (ANOVA). Оценка непараметрических показателей проводилась с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Досто - вер ными считали значения $p \leq 0,05$.

Результаты

В группе "С падением" были проанализированы 160 историй болезни пациентов кардиологического отделения многопрофильного стационара, имевших эпизод падения в стационаре, который был расценен как лекарственно-индуцированное падение. Средний возраст пациентов составил 87±5 лет (от 75 до 100; 35 мужчин и 125 женщин). В группу "Без падений" были включены 806 пациентов (табл. 1). Пациенты в группе "С падением" были достоверно старше (p=0,0001) и имели большее число сопутствующих заболеваний (p=0,00001), поэтому в данной группе наблюдался более высокий уровень полипрагмазии (среднее число выпи-

safety4_Layout 1 11.09.18 10:23 Page 74

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатели	“С падением” (n=160)	“Без падений” (n=806)	p
Мужчины/женщины	31/129	301/505	0,0001
Средний возраст, годы	87,09±5,20	84,17±4,94	0,0001
Основное заболевание, n (%)			
ИБС	121 (75,6)	633 (78,5)	-
Артериальная гипертония	13 (8,1)	127 (15,8)	-
Другие	26 (16,3)	46 (5,7)	-
Количество сопутствующих заболеваний	8,58±2,31	7,27±1,56	0,00001
Количество фармакологических групп ЛС	5,42±1,85	3,28±1,40	0,001
Среднее число получаемых ЛС	9,55±2,55	8,85±2,39	0,000227
Среднее число получаемых ЛСПРП	1,23±0,97	0,89±0,88	0,000018
Среднее число ПНЛС	1,83±1,27	0,86±0,81	0,0001

Примечание: ИБС - ишемическая болезнь сердца, другие - хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий

санных ЛС одному пациенту составило 9,55±2,55 и 8,85±2,39 в двух группах, соответственно, p=0,000227). Следует отметить, что полипрагмазия у пациентов старческого возраста имела массовый характер, так как все 966 больных получали по крайней мере пять ЛС.

В листах назначений по критериям STOPP/START в группе “С падением” выявлено 328 назначений ПНЛС, которые применяли у 149 (93,1%) из 160 пациентов с лекарственно-индуцированными падениями. Обращало на себя внимание частое назначение ЛСПРП, в том числе вазодилататоров (96, или 27,3% от общего числа критериев в группе), блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов первого поколения (22, или 6,3%), нейролептиков (17, или 4,8%). Следует пояснить, что назначение одного препарата может быть нежелательным сразу по нескольким STOPP-критериям.

В группе “Без падений” в листах назначений по критериям STOPP/START выявлено 570 назначений ПНЛС, которые применяли у 418 (51,9%) из 806 больных. На первых местах по частоте назначения оказались нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) при сердечной недостаточности (140, или 16,2%) и умеренной или тяжелой артериальной гипертонии (129, или 14,9%), а также β-адреноблокаторы (92, или 10,6%) и препараты сульфонилмочевины длительного действия (79, или 9,1%) при сахарном диабете 2 типа (этот критерий был утвержден в 2015 г., учитывая повышение риска развития гипогликемии), НПВП совместно с антиагрегантами без профилактики ингибиторами протонной помпы (73, или 8,4%). Частота назначения ЛСПРП была выше в группе “С падениями” (среднее число ЛСПРП составило 1,23±0,97 и 0,89±0,88, соответственно; p=0,000018).

Применение ПНЛС ассоциировалось с увеличением риска падений (отношение рисков 12,57; 95% доверительный интервал [ДИ] 6,71-23,56; p=0,00001; табл. 2). Нами были рассчитаны следующие показатели для STOPP критериев, выявляющих ПНЛС: чувствительность – 93,12% (95% ДИ 88,03-96,52%), специфичность – 48,14% (95% ДИ 44,64-51,65%), отрицательная прогностическая ценность – 97,24% (95% ДИ 95,20-98,43%), положительная прогностическая ценность – 26,28% (95% ДИ 24,78-27,83%)

Общее количество STOPP критериев в группе “С падением” составило 352, в группе “Без падений” – 867, среднее количество ПНЛС на 1 пациента – 1,82±1,25 и 0,86±0,80, соответственно (p=0,001). Среднее количество STOPP критериев и STOPP критериев, позволяющих выявить ЛСПРП, в группе “С падением” достоверно превышало таковое в группе “Без падений” (p=0,000001; табл. 3). Общее количество STOPP критериев в группах сравнения представлено в табл. 4. Необходимо пояснить, что три STOPP-критерия (вазодилататоры, антипсихотические и антигистаминные средства) в таблицу включены не были, так как они активизировались после факта падения и требовали отмены соответствующих препаратов в группе “С падением”. Соответственно, в группе “Без падений” данные препараты не считались нежелательными в связи с отсутствием падений в анамнезе. Данные критерии были выявлены только в группе “С падением”:

- Вазодилататоры могут вызвать гипотензию у пациентов с постуральной гипотензией (повышается риск синкопе, падений). Прекратить использование, если пациент падал в течение последних трех месяцев – 96 (27,3%).
- Антипсихотические средства при падениях в последние 3 месяца (могут вызвать диспраксию походки, паркинсонизм) – 17 (4,8%).

ТАБЛИЦА 2. Сравнение количества пациентов старческого возраста с ПНЛС и без ПНЛС по STOPP критериям в группах “С падением” и “Без падений”

	“С падением”, n (%)	“Без падений”, n (%)	p
Есть ПНЛС	149 (93,1)	418 (51,9)	0,00001
Без ПНЛС	11 (6,9)	388 (48,1)	

ОР 12,57; 95% ДИ 6,71-23,56

ТАБЛИЦА 3. Среднее количество STOPP критериев в расчете на одного пациента в группах сравнения

	“С падением”	“Без падений”	p
STOPP критерии на 1 пациента	2,20±1,62	1,08±1,45	0,000001
STOPP критерии, выявляющие ЛСПРП, на 1 пациента	1,18±1,12	0,14±0,44	0,000001

safety4_Layout 1 11.09.18 10:23 Page 75

ТАБЛИЦА 4. Частота наиболее распространенных STOPP-критериев у пациентов старческого возраста в группах "С падением" и "Без падений", n (% от общего числа критериев в данной группе)

STOPP критерий - потенциально не рекомендованные ЛС	"С падением"	"Без падений"	p
НПВП при сердечной недостаточности (риск обострения сердечной недостаточности)	35 (9,94)	140 (16,15)	0,1765
НПВП при умеренной и тяжелой артериальной гипертонии (риск повышения АД)	33 (9,38)	129 (14,88)	0,153
Пероральные железосодержащие препараты в дозе более 200 мг/сут (нет доказательств улучшения всасывания железа при превышении этих доз)	28 (7,95)	59 (6,81)	0,00001
Блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов 1 поколения для длительного использования (более 1 недели), такие как хлорфенамин, цидизин, прометазин (повышается риск развития седации и антихолинергических побочных эффектов)	22 (6,25)	42 (4,84)	0,0001
Бета-адреноблокаторы при диабете 2 типа (риск маскировки гипогликемических симптомов)	18 (5,11)	92 (10,61)	0,952
Препараты сульфонилмочевины длительного действия при сахарном диабете 2 типа (повышается риск длительной гипогликемии)	14 (3,98)	79 (9,11)	0,68
НПВП совместно с антиагрегантами без профилактики ингибиторами протонной помпы (повышенный риск язвенной болезни)	7 (1,99)	73 (8,42)	0,049
Антагонисты альдостерона (спиронолактон, эплеренон) в сочетании с калийсберегающими препаратами без контроля калия плазмы (риск опасной гиперкалиемии – более 6,0 ммоль/л)	10 (2,84)	19 (2,19)	0,0084

- Блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов первого поколения (обладают седативным эффектом, могут ухудшить сенсорику). Прекратить прием, если у пациента отмечались падения в течение последних трех месяцев – 17 (4,8%).

Таким образом, STOPP критерии будут более эффективными для предупреждения повторных падений у пациентов, в то время как у больных без падений в анамнезе говорить о высокой эффективности STOPP критериев для предупреждения падений не представляется возможным.

Приведенные в табл. 4 данные свидетельствуют о наличии статистически значимой связи между назначением некоторых ЛС, в частности блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов и пероральных железосодержащих препаратов, и развитием такой НЛР, как падение. Назначение пероральных железосодержащих препаратов само по себе не провоцирует падения, однако указывает на наличие сопутствующей анемии, при которой часто отмечаются падения [7]. Таким образом, более частое назначение этих препаратов пациентам группы "С падением", а также их выявление по STOPP/START критериям позволяет сделать вывод о том, что данные критерии являются эффективным PIM-перечнем для выявления ПНЛС, в частности ЛСПРП, а их применение должно способствовать снижению риска развития НЛР у пациентов старческого возраста и оптимизации лекарственной терапии.

Обращает на себя внимание, что пациенты из группы "С падением" чаще принимали антагонисты альдостерона в сочетании с препаратами калия без контроля его уровня, что может быть причиной развития гиперкалиемии. Таким образом, у пациентов в группе "С падением" могли быть случаи незарегистрированной гиперкалиемии, способной привести к аритмиям, которые, в свою очередь, являются фактором риска развития падений [8].

Обсуждение

Учитывая высокую частоту назначения ПНЛС пациентам старческого возраста, приводящих к развитию опасных НЛР (в том числе падений), повышению частоты госпитализации пациентов и существенно увеличивающих стоимость лечения [9], оптимизация фармакотерапии становится важным и необходимым компонентом лечения. Фармакотерапия у пациентов старших возрастных групп должна включать аудит листа назначения для выявления потенциально не рекомендуемых ЛС с использованием PIM-перечней. Одним из таких перечней являются STOPP/START критерии, которые были разработаны для предотвращения ненадлежащего и необоснованного назначения ПНЛС пациентам старческого возраста. В нашем исследовании STOPP/START критерии показали высокую эффективность в выявлении ЛСПРП.

1. Kurian J, Mathew J, Sowjanya K, et al. Adverse drug reactions in hospitalized pediatric patients: a prospective observational study. Ind J Pediatrics 2016;83(5): 414–9.
2. Cabré M, Elias L, Garcia M, et al. Hospitalizaciones evitables por reacciones adversas a medicamentos en una unidad geri átrica de agudos. An álisis de 3.292 pacientes. Medicina Clinica 2017;150(6):209–14.
3. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. Clin Pharmacol Ther 2008;46(2):72-83.
4. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et. al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing 2014;44(2): 213–8.
5. Информационный бюллетень ВОЗ "Падения" №344 октябрь 2012. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs344/ru/
6. Rojas-Fernandez C, Dadfar F, Wong A, Brown SG. Use of fall risk increasing drugs in residents of retirement villages: a pilot study of long term care and retirement home residents in Ontario, Canada. BMC Research Notes 2015;8(1);568.
7. Скрипникова И.А. Падения – важный фактор риска переломов: причины и способы профилактики. Consilium Medicum 2014;6:28-33
8. Damián J, Pastor-Barriuso R, Valderrama-Gama E, de Pedro-Cuesta J. Factors associated with falls among older adults living in institutions. BMC Geriatrics 2013;13(1):6.
9. Campins L, Serra-Prat M, Palomera E, et al. Reduction of pharmaceutical expenditure by a drug appropriateness intervention in polymedicated elderly subjects in Catalonia (Spain). Gaceta Sanitaria 2017; https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.09.002

Prescription of potentially inappropriate medications defined by STOPP /START criteria as a fall risk factor in the elderly patients with polypharmacy

E. Ilina, S. Bordovsky, N. Polshina, V. Nikulin, O. Bogova, S. Gorbotenkova, D. Sychev

Aim. To evaluate the prevalence of STOPP-listed potentially inappropriate medicines (PIMs) in the elderly patients treated in the cardiology department and their association with avoid-

safety4_Layout 1 11.09.18 10:23 Page 76

able adverse drug events, i.e. drug-related falls.

Material and methods. We studied 966 case records. The patients' data was divided into 2 groups with and without a history of drug-related falls during current hospitalization. PIMs were evaluated using STOPP/START criteria.

Results. On average the patients were prescribed 8.95± 2.44 medications. 862 PIMs were identified in the medication records, the usage of which should be avoided in the elderly patients. The use of STOPP criteria was very effective for identification of medicines, potentiating the risk of falls.

Conclusion. The results of our study indicated a frequent prescription of PIMs to the elderly patients, which increase the risk of adverse drug events, in particular, drug-related falls.

Key words. *Polypharmacy, potentially inappropriate medications, older patients, falls, drug-related falls, adverse drug events, STOPP/START criteria.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (4), 72-76.

exper4_Layout 1 11.09.18 10:25 Page 77

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Опыт длительного применения пирфенидона у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом

И.Э. Степанян, А.С. Зайцева, Е.А. Шергина, Л.И. Дмитриева, С.А. Дегтярева

ФГБНУ "ЦНИИТ", Москва

Цель. Оценка переносимости и эффективности длительной антифибротической терапии пирфенидоном у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом в реальной клинической практике.

Материал и методы. Проведен мониторинг симптомов, форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), диффузионной способности легких по оксиду углерода (DLCO) и результатов пробы с 6-минутной ходьбой у 5 пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, длительно получавших терапию пирфенидоном.

Результаты. Длительное (от 13 до 51 месяцев) наблюдение за пациентами продемонстрировало хорошую переносимость лечения и стабилизацию течения заболевания в условиях антифибротической терапии.

Заключение. Результаты наблюдения подтвердили безопасность и эффективность длительной антифибротической терапии пирфенидоном у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом.

Ключевые слова. *Идиопатический легочный фиброз, антифибротическая терапия, пирфенидон.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (4), 77-80.

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – специфическая форма хронической интерстициальной фиброзирующей пневмонии неизвестной этиологии, проявляющаяся в пожилом возрасте и ассоциированная с гистологической или радиологической картиной обычной интерстициальной пневмонии (ОИП) [1]. До конца XX века ИЛФ считали заболеванием воспалительной природы, и для лечения пациентов широко применяли глюкокортикостероиды, иммуносупрессоры (азатиоприн, циклофосфамид), так называемые "антифибротические средства", к которым в то время относили колхицин и D-пеницилламин, – по отдельности или в комбинациях [2]. Новая эра в лечении пациентов с ИЛФ началась после 2010 г., когда на основании длительного изучения механизмов развития ИЛФ было установлено, что воспаление не играет ведущей роли в фиброзной трансформации легких, и, соответственно, противовоспалительная терапия пациентов с ИЛФ не может быть эффективной [3]. "*Нет данных об эффективности каких-либо лекарственных средств у больных с ИЛФ*" – было написано в международных рекомендациях по диагностике и лечению ИЛФ, основанных на принципах доказательной медицины [1]. В 2012 г. после публикации предварительных результатов исследования PANTHER-IPF оказалось, что лечение ранее широко применявшейся "тройной комбинацией", включавшей преднизолон, азатиоприн и N-ацетилцистеин, не только не эффективно, но и сокращает продолжительность жизни пациентов по сравнению с плацебо [4]. Традиционная патогенетическая терапия ИЛФ оказалась вредной, в то время как антифибротические препараты в России еще не были доступны.

Новые данные потребовали пересмотреть тактику ведения 5 пациентов с ИЛФ, которые наблюдались в нашей клинике. Нашим первым шагом была постепенная отмена глюкокортикостероидной терапии. Доза глюкокортикостероидов в пересчете на преднизолон

Адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, 2

exper4_Layout 1 11.09.18 10:25 Page 78

варьировалась от 10 до 75 мг, а длительность глюкокортикостероидной терапии составляла от 1 месяца до 7 лет. У 4-х пациентов глюкокортикостероиды были постепенно отменены в течение 2-6 месяцев, а один пациент, получавший препараты этой группы на протяжении 7 лет, продолжил прием метилпреднизолона в минимальной дозе (4 мг в день) в связи с развитием выраженного синдрома отмены.

Следующим шагом стал поиск возможного эффективного лечения. В 2012 г. единственным доступным для нас антифибротическим препаратом, предназначенным для пациентов с ИЛФ, был пирфенидон. Антифибротический эффект препарата основан на подавлении пролиферации фибробластов, синтеза и активности медиатора легочного фиброза – TGF-β, синтеза другого медиатора легочного фиброза и воспалительного цитокина – фактора некроза опухоли-α и выработки коллагена [5-10]. Результаты исследований эффективности и безопасности пирфенидона – CAPACITY и ASCEND – показали, что применение препарата на протяжении года достоверно тормозило снижение ФЖЕЛ по сравнению с плацебо [11,12].

Почти одновременно стало известно об эффективности второго антифибротического препарата – нинтеданиба – ингибитора тирозинкиназ, фактора роста тромбоцитов, фактора роста фибробластов и эндотелиального фактора роста [13]. Рекомендации по антифибротической терапии у пациентов с ИЛФ были опубликованы позже – в 2015 г. [14]. Таким образом, пирфенидон оказался единственным препаратом, применение которого могло замедлить прогрессирование ИЛФ у наших пациентов. На сегодняшний день максимальная продолжительность лечения пирфенидоном у них достигла 4 лет. В настоящей статье приведены результаты наблюдения за пациентами с ИЛФ, длительно получающими антифибротическую терапию пирфенидоном.

Целью исследования была оценка переносимости и эффективности лечения пирфенидоном у пациентов с ИЛФ в реальной клинической практике.

Материал и методы

На протяжении 2013-2018 гг. мы мониторировали лечение пирфенидоном у 5 пациентов с ИЛФ. Малочисленность группы пациентов объясняется отсутствием доступных антифибротических препаратов до момента их регистрации в России в период, когда было начато лечение. Необходимость назначения антифибротической терапии пациентам диктовалась прогрессирующим снижением показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и нарастанием гипоксемической дыхательной недостаточности. Характеристика пациентов приведена в табл. 1. Наблюдаемая группа состояла из мужчин, возраст их на момент выявления заболевания составлял от 49 до 70 лет. Диагноз ИЛФ был установлен после исключения известных причин заболевания на основании определенной или вероятной картины ОИП на компьютерных томограммах высокого разрешения. У двух пациентов с картиной возможной ОИП диагноз был подтвержден результатами хирургической биопсии легких, а у одного – на аутопсии. Длительность заболевания к моменту назначения антифибротической терапии варьировалась от 1 до 7 лет. Три из пяти пациентов, у которых при спокойной ходьбе показатель насыщения крови кислородом (SpO_2) уменьшался до 88% и ниже, получали оксигенотерапию с помощью портативных концентраторов кислорода потоком 1,5-3 л/мин для поддержания целевых значений SpO_2 в пределах 93-95%.

Доза пирфенидона составляла 2400 мг/сут, ее постепенно увеличивали от минимальной до полной на протяжении трех недель согласно рекомендации производителя. Переносимость лечения оценивали на основании жалоб пациентов и мониторинга активности аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) в крови на протяжении первого месяца приема препарата. Оценка эффективности лечения основывалась на результатах мониторинга выраженности одышки по шкале MRC [15], результатов пробы с 6-минутной ходьбой, исследования ФВД, газового состава крови и картины изменений в легких на компьютерных томограммах высокого разрешения. Первое обследование проводили через 3 месяца от начала лечения, а затем повторяли каждые 6 месяцев.

Результаты

Ни у одного из 5 пациентов после начала приема пирфенидона и на протяжении всего периода лечения не было отмечено нежелательных явлений, которые потребовали бы снижения дозы или временной отмены препарата. Двое пациентов испытывали незначительную тошноту, которая проходила в течение недели. Показатели АЛТ не превышали границ нормы.

К началу антифибротической терапии выраженность одышки у пациентов соответствовала 2-й или 3-й степени по шкале MRC и существенно не изменилась у 4 из 5 наблюдаемых. Лишь у одного пациента по мере прогрессирования ИЛФ тяжесть одышки за 2 года увеличилась со 2-й до 4-й степени.

Средняя дистанция, пройденная пациентами за 6 минут, к началу приема пирфенидона составляла

ТАБЛИЦА 1. Характеристика пациентов

Пациенты	Возраст, лет*	Длительность заболевания, лет**	Курение: статус/пачка-лет	ОИП доказана	Длительность наблюдения на лечении (мес.)	Исходы
З.	69	5/1	в прошлом/25	КТВР	51	прогрессирование
М.	68	6,5/3	никогда не курил	КТВР	50	стабилизация
П.	49	4,5/1	в прошлом/30	КТВР, биопсия	27	умер
С.	51	8/7	в прошлом/20	КТВР, аутопсия	13	умер
Т.	70	4/1	никогда не курил	КТВР, биопсия	32	стабилизация

Примечание:* к моменту установления диагноза; ** общая/к началу лечения. КТВР – компьютерная томография высокого разрешения.

exper4_Layout 1 11.09.18 10:25 Page 79

ТАБЛИЦА 2. Динамика значений ФЖЕЛ и DLCO (в % от должных) у пациентов до начала и во время лечения

Пациенты	ФЖЕЛ, %						DLCO, %					
	-3 мес	0	3 мес	9 мес	15 мес	Конец набл.	-3 мес	0	3 мес	9 мес	15 мес	Конец набл.
З.	97,0	57,5	82,0	85,8	97,6	66,1	56,1	41,9	43,8	45,4	45,0	19,0
М.	60,3	55,0	56,8	-	56,0	55,0	39,0	31,2	31,9	-	-	27,5
П.	64,7	62,0	64,7	69,8	60,1	58,0	42,2	33,7	34,0	-	-	32,7
С.	50,2	46,0	50,1	55,0	-	50,5	44,9	26,7	-	34,0	-	-
Т.	89,4	91,0	61,9	64,3	64,3	58,9	43,2	37,3	28,5	26,1	28,7	27,8

Примечание: 0 – перед началом лечения

380±69,3 м. К концу наблюдения она постепенно умень шилась до 230±78,7 м. До начала антифибротической терапии показатель SpO_2 перед 6-минутной ходьбой составлял 91-98% (в среднем 94,7±2,7%) и снижался до 73-90% (80,7±7,0%) после пробы. К окончанию срока наблюдения эти показатели уменьшились, соответственно, до 90,3±3,1% (93-86%) и 78,0±3,7% (82-73%).

Динамика показателей ФЖЕЛ и DLCO до начала и в процессе лечения определялась характером течения ИЛФ и была весьма вариабельной (табл. 2). Исходная ФЖЕЛ была значительно снижена у 3 из 5 пациентов. В течение 3 месяцев до назначения терапии показатели ФЖЕЛ имели тенденцию к снижению у 2 пациентов и оставались стабильными у 2 других. У пациента З. лечение было начато в период обострения (острого прогрессирования) ИЛФ, о чем свидетельствовало уменьшение показателя ФЖЕЛ на 39,5% за 3 месяца наблюдения. У пациента Т. прогрессирование заболевания совпало с началом терапии и выражалось в быстром снижении ФЖЕЛ на 29,1% за первые 3 месяца лечения. В обоих случаях антифибротическая терапия была продолжена, и последующее наблюдение продемонстрировало стабилизацию ФЖЕЛ у пациента Т. и нормализацию ФЖЕЛ после ликвидации обострения ИЛФ у пациента З. Интересно отметить, что у данного пациента после 27 месяцев наблюдения в условиях продолжавшегося лечения развилось повторное обострение ИЛФ, которое удалось устранить в результате 3 месяцев двойной антифибротической терапии пирфенидоном по 2400 мг в день и нинтеданибом по 300 мг/сут, проведенной в амбулаторных условиях. Выбор лечебной тактики в данном случае основывался на существующем опыте применения двойной антифибротической терапии и сведениях о ее безопасности [16]. После стабилизации состояния пациента был продолжен прием одного антифибротического препарата – пирфенидона. Продолжительность наблюдения за пациентом после ликвидации повторного обострения и стабилизации течения ИЛФ достигла 20 месяцев.

Показатели ФЖЕЛ у остальных пациентов в процессе терапии пирфенидоном проявляли тенденцию к умеренному плавному снижению. В целом, суммарный показатель изменения ФЖЕЛ за 3 последовательных 6-месячных периода продемонстрировал следующую динамику: за 3 месяца до начала терапии и 3 первых месяца лечения его падение составило 49,6%, с 3-го по 9-й месяцы лечения суммарный прирост ФЖЕЛ был равен +15,4%, а в последующие 6 месяцев – с 9-го по 15-й месяцы – +2,1%, что совпадало со стабилизацией результатов пробы с 6-минутной ходьбой и показателей DLCO.

DLCO к началу антифибротической терапии была заметно снижена у всех пациентов и в отличие от ФЖЕЛ была подвержена меньшим колебаниям. Максимальное уменьшение DLCO за 51 месяц наблюдения составило 37,1% (с 56,1% до 19,0% должной величины) у пациента З., пережившего 2 обострения ИЛФ. У остальных пациентов в течение 13-50 месяцев показатель DLCO снизился на 10-13% должных величин.

Динамика изменений в легких на компьютерных томограммах заключалась в постепенном нарастании ретикулярных изменений, дистальных тракционных бронхоэктазов преимущественно в кортико-базальных отделах легких и формировании “сотового легкого”. У пациента З. наряду с признаками ОИП в периоды развития обострений ИЛФ отмечалось диффузное снижение прозрачности легких по типу “матового стекла” за счет инфильтрации интерстициальных структур, которое заметно уменьшалось после прекращения обострений.

Один из наблюдавшихся пациентов умер от нарастающей дыхательной недостаточности в результате прогрессирования ИЛФ после 27 месяцев проведения антифибротической терапии. Общая продолжительность жизни пациента с момента установления диагноза составила 4,5 года. Причиной смерти другого пациента, наблюдавшегося на протяжении 8 лет и получавшего антифибротическое лечение в течение 13 месяцев, стала острая дыхательная недостаточность, вызванная гриппом. Заболевание у данного пациента до развития гриппа протекало стабильно, признаки прогрессирования отсутствовали. В настоящее время проводится наблюдение за 3 из 5 пациентов, продолжающими антифибротическое лечение. Течение ИЛФ у них можно оценить как стабильное. Интересно отметить, что у пациентов с анамнезом курения (20 и более пачка/лет) заболевание протекало неблагоприятно, в то время как у никогда не куривших пациентов под влиянием лечения была достигнута стабилизация (табл. 1).

Обсуждение

Результаты наших наблюдений подтвердили уже доказанную целесообразность длительного применения пирфенидона для лечения пациентов с ИЛФ [11,12,17].

exper4_Layout 1 11.09.18 10:25 Page 80

Наш первый опыт применения пирфенидона весьма скромен, но он был для нас первым шагом в освоении нового подхода к лечению пациентов с ИЛФ, которое не претендует на излечение фатального недуга, но способно продлить жизнь. Опыт оказался положительным: мы убедились в хорошей переносимости препарата пациентами при его применении на протяжении более 4 лет и наблюдали прекращение обострения ИЛФ у 2 пациентов после назначения пирфенидона в амбулаторных условиях. Сейчас оба антифибротических препарата зарегистрированы и стали доступны в России, и в ближайшее время мы узнаем о результатах их применения у значительно большего числа российских пациентов.

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011;15:788-824.
2. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment International Consensus Statement. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:646–64.
3. Fernandez IE, Eickelberg O. New cellular and molecular mechanisms of lung injury and fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet 2012;380:680–8.
4. Raghu G, Anstrom KJ, King TE, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2012;366:1968-77.
5. Schaefer CJ, Ruhrmund DW, Pan L, et al. Antifibrotic activities of pirfenidone in animal models. Eur Respir Rev 2011;20(120):85-97.
6. Oku H, Shimizu T, Kawabata T, et al. Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. Eur J Pharmacol 2008;590(1-3):400-8.
7. Nakayama S, Mukae H, Sakamoto N, et al. Pirfenidone inhibits the expression of HSP47 in TGF-beta1-stimulated human lung fibroblasts. Life Sci 2008;82(3-4):210-7.
8. Oku H, Nakazato H, Horikawa T, et al. Pirfenidone suppresses tumor necrosis factor-alpha, enhances interleukin-10 and protects mice from endotoxic shock. Eur J Pharmacol 2002;446(1-3):167-76.
9. Grattendick KJ, Nakashima JM, Feng L, et al. Effects of three anti-TNF-alpha drugs: etanercept, infliximab and pirfenidone on release of TNF-alpha in medium and TNF-alpha associated with the cell in vitro. Int Immunopharmacol 2008;8(5):679-87.
10. Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on procollagen gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. J Pharmacol Exp Ther 1999;289(1):211-8.
11. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet 2011;377(9779):1760-9.
12. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2014;370(22):2083-92.
13. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 2011;365(12):1079-87.
14. Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, et al. American Thoracic Society; European Respiratory society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2015;2:238-48.
15. Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). Brit Med J 1960;2:1665.
16. Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2015;45(5):1382-92.
17. Costabel U, Albera C, Bradford WZ, et al. Analysis of lung function and survival in RECAP: An open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis 2014;31(3):198-205.

Long-term pirfenidone treatment in the Russian patients with idiopathic pulmonary fibrosis

I.E. Stepanyan, A.S. Zaytseva, E.A. Shergina, L.I. Dmitrieva, S.A. Degtyareva

Aim. To assess the safety and efficacy of the long-term antifibrotic therapy with pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis in real-life clinical practice.

Material and methods. Disease symptoms, FVC, DLCO and 6-minute walk test were monitored in 5 patients with IPF who received long-term treatment with pirfenidone.

Results. Long-term follow-up (13-51 months) showed treatment safety and stable course of the disease.

Conclusion. The results of follow-up confirm the safety and efficacy of the long-term antifibrotic therapy with pirfenidone in IPF patients.

Keywords. *Idiopathic pulmonary fibrosis, antifibrotic therapy, pirfenidone.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (4), 77-80.

exper4_Layout 1 13.09.18 13:11 Page 82

Индивидуальный подход в лечении смешанных инфекций в амбулаторной и госпитальной практике педиатра

М.С. Савенкова[1], И.Р. Самсонович[2]

[1] ФГБОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова",
[2] ГБУЗ "Морозовская ДГКБ", Москва

На примере клинических наблюдений обсуждаются подходы к лечению смешанных инфекций у детей, в том числе роль инозина пранобекса, обладающего иммуномодулирующей и противовирусной активностью.

Ключевые слова. *Смешанные инфекции, дети, лечение, инозин пранобекс, Гроприносин.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (4), 82-86.

Смешанные инфекции (ассоциированные инфекции, сателлитные инфекции, микстинфекции) – это инфекции, развивающиеся в макроорганизме или (и) отдельных клетках эукариотов, прокариотов при сочетанном воздействии двух и более возбудителей, в том числе вирусов, бактерий, спирохет, микоплазм, риккетсий, хламидий, грибков и простейших. Первые описания смешанных инфекций и ассоциаций микроорганизмов принадлежат Л. Пастеру, установившему в 1865 году, что заразную болезнь шелковичных червей вызывают простейшие *Nosema bombycis* и грибки *Botrytis bassiana*. Над проблемой смешанных инфекций работал выдающийся ученый А.Ф. Быковский, который внес большой вклад в мировую науку. При непосредственном участии А.Ф.Быковского, биолога, профессора НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Гамалеи, проводились исследования с использованием электронной микроскопии и была создана уникальная фотоколлекция вирусов, бактерий и простейших, патогенных для человека [1].

Развитие смешанных инфекций – это сложный процесс, в котором принимают участие не только два и более возбудителя, но и совокупность других факторов, таких как состояние микро- и макроорганизма и факторы внешней (окружающей) среды. Формы данных инфекций могут быть разными – острые, хронические персистентные, латентные, носительство, суперинфицирование и т.д. В работе А.Ф. Быковского были описаны следующие возможные исходы взаимодействия двух и более возбудителей в процессе смешанной инфекции: 1) независимое размножение; 2) экзальтация – усиление размножения одного или всех ассоциантов; 3) интерференция – подавление размножения одного или всех ассоциантов; 4) комплементация – специфическая зависимость размножения одного ассоцианта от другого. Комплементация особенно широко распространена в ассоциациях онкогенных вирусов [1].

В последние годы педиатрам и врачам других специальностей все чаще приходится встречаться со смешанными инфекциями у детей. В ситуации, когда врач имеет дело с несколькими инфекционными заболеваниями, которые находятся в разной по остроте форме, возникает вопрос: как лечить такое заболевание, с чего начать? Занимаясь данной проблемой довольно длительный период времени – более 40 лет, хочу заметить, что многие специалисты не предполагают, что ряд соматических заболеваний могут иметь инфекционное происхождение. К примеру: болезни сердца (эндомиокардиты, нарушения ритма), суставов (реактивные артриты), сосудов (болезнь Кавасаки, васкулиты) кишечника (болезнь Крона, язвенный колит и др.), многочисленные заболевания ЛОР-органов, верхних и нижних отделов дыхательных путей (бронхиты, бронхиальная астма), гематологические процессы (нейтропения, гемофагоцитарный синдром), воспалительные заболевания глаз (конъюнктивиты, хориоретиниты), врожденные инфекции, патология центральной нервной системы (внутрижелудочковые кровоизлияния), рассеянный склероз, эпилепсия, инсульт и др. [2,3] Данный список может быть, безусловно, продолжен. Другая сторона вопроса касается не только объема знаний того или иного специалиста относительно инфекционных болезней, а нередко отсутствие времени и желания исключать инфекцию. Этому обстоятельству способствуют и объективные трудности – это довольно узкие временные "рамки", в которых приходится работать специалисту, отсутствие времени на совместные консультации или консилиумы. Поэтому нередко больные с их родителями "ходят по кругу" от одного специалиста к другому, пока не получат адекватного лечения, или пока заболевание не перейдет в хроническую форму. Особенно это относится к часто болеющим детям.

Лечение смешанных инфекций представляет собой сложную проблему и требует привлечения различных специалистов. В последние годы уделяется большое внимание лечению заболеваний смешанной, вирусной, в том числе герпесвирусной этиологии. Приводим кли-

Адрес: Москва, 177977, ул Островитянова, д. 1

exper4_Layout 1 13.09.18 13:11 Page 83

нические наблюдения.

Виктория С., 5 лет. В октябре 2017 г. обратилась с мамой в консультативно-диагностический центр ГБУЗ "Морозовская ДГКБ" с жалобами на частые острые респираторные заболевания, сопровожавшиеся признаками бронхиальной обструкции. У родителей аллергический ринит. С осени 2016 г. наблюдается у аллерголога. Получала курсами флутиказон и монтелукаст. В марте 2017 г. была выявлена хламидийная инфекция, в связи с чем проводилось лечение кларитромицином. Контрольные анализы были отрицательными. В июне 2017 г. вновь заболела. Рекомендовано серологическое и микробиологическое обследование.

По результатам предварительного обследования выявлено обострение инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр – ЭБВ (IgG антитела к EBNA – 45,1; IgG антитела к VCA >750,0; IgM антитела к VCA – отрицательные, IgG антитела к раннему антигену – положительные, ПЦР слюны – ЭБВ положительный). Респираторно-синцитиальный (РС) вирус: IgG антитела – 3,0, IgM антитела – 1,7 (при коэффициенте позитивности – более 1,1). Другие герпесвирусы, хламидии и микоплазмы не выявлены. Посев из зева: *S. viridans* – 10^5 КОЕ/мл, *S. aureus* – 10^4 КОЕ/мл.

Диагноз по МКБ10 J20.9 – рецидивирующий обструктивный бронхит, обусловленный смешанной микрофлорой (ЭБВ + РС-вирус), дисбиоз ротоглотки.

Назначено лечение: инозин пранобекс (Гропри - носин®, "Гедеон Рихтер") 10 дней (два курса), пиополивалентный бактериофаг 14 дней, Имунорикс 2 месяца, Бронхомунал 3 месяца. При обследовании в феврале 2018 г. отмечена положительная динамика. При ПЦР мазка из зева ЭБВ не выявлен. IgG антитела к раннему антигену ЭБВ и IgM антитела к РС-вирусу не определялись.

Этиология рецидивирующих заболеваний в настоящее время стала гораздо разнообразнее. В большинстве случаев, как у данной пациентки, приходится иметь дело со смешанными инфекциями. Формированию рецидивирующих бронхитов и других респираторных заболеваний способствуют как вирусы – в данном случае – РС-вирус, так и длительная персистенция ЭБВ инфекции (по данным лабораторных анализов, имеет место хроническое течение с обострением), которая, в свою очередь, приводит к повышенной сенсибилизации. В семьях у часто болеющих детей и их родителей, как показали предыдущие наши исследования, имеет место циркуляция практически одних и тех же возбудителей [4]. Поэтому возникает очень важная проблема обследования и лечения родителей.

Препаратов, которые бы одновременно воздействовали на респираторные и другие вирусы, в том числе вирусы герпеса, энтеровирусы, очень мало. На практике часто применяют препараты интерферонового ряда, которые в борьбе с вирусами действуют опосредованно через систему интерферона. В этой связи заслуживает внимания инозин пранобекс (Гроприносин ®), который сочетает в себе свойства универсального иммуномодулятора с прямой противовирусной активностью в отношении широкого спектра ДНК- и РНК-вирусов. Основной фармакологической субстанцией Гропри - носина® является производное пурина – инозин. Второй компонент – соль 4-ацетаминобензойной кислоты и N,-Nдиметиламино-2-пропанола, которая повышает проницаемость биомембран для инозиновой структуры. Механизм противовирусного действия препарата состоит как в прямом ингибировании вирусов, так и в усилении специфического и неспецифического противовирусного иммунитета. На протяжении более 8 лет у нас имеется как свой опыт применения Гропри - носина® в педиатрической практике, так и опыт коллег из разных городов России и других стран. Чем же отличается инозин пранобекс от других препаратов? Данный препарат оказывает действие не только на вирусы гриппа А и В, но и другие вирусы респираторной группы, в том числе и РС-вирусы, герпесвирусы (цитомегаловирус, вирусы герпеса 1, 2 типа, Эпштейна-Барр, ветряной оспы, герпеса 6 типа), полиовирусов, кори, вирусов папилломы человека, контагиозного моллюска. Рекомендуемая доза составляет 50 мг/кг/сут в 3-4 приема (при необходимости суточную дозу препарата увеличивают до 100 мг/кг). Продолжительность курса лечения – от 5 до 10 дней в зависимости от этиологии, сочетания с другими вирусами. При тяжелых вирусных инфекциях дозу подбирают индивидуально. Схемы лечения при разных инфекциях могут быть разными также и по продолжительности.

Отличительной особенностью препарата является высокая безопасность. Уровень его токсичности в несколько раз ниже, чем других средств. Гроприносин ® можно принимать детям с 3 лет. Вероятность побочных эффектов очень низкая. Препарат противопоказан взрослым пациентам с подагрой, так как он может вызвать увеличение концентрации мочевой кислоты.

В настоящем примере у ребенка одновременно имелись два вируса, находившихся в активном состоянии – ЭБВ и РС-вирус. После лечения Гроприносином® с последующим поддерживающим курсом применения иммуномодулирующих препаратов достигнуты положительный клинический эффект и прекращение репликации вирусов. Существует необходимость обязательного контроля лабораторных анализов каждые 3 месяца до прекращения репликации вирусов.

Евгения Ш., 12 лет, обратилась в в консультативно-диагностический центр ГБУЗ "Морозовская ДГКБ" с мамой в конце ноября 2017 г. с жалобами на снижение остроты зрения. Осмотрена офтальмологом, который диагностировал левосторонний хориоретинит токсоплазменной этиологии. В возрасте 5 лет перенесла ветряную оспу, летом 2017 г. получала лечение по поводу лямблиоза и аскаридоза. При осмотре (22.11.2017) кожные покровы влажные, чистые. Зев разрыхлен, не гиперемирован, единичные шейные лимфатические узлы единичные размерами до 0,8 см, безболезненные, другие группы лимфатических узлов не пальпировались. Со стороны сердца и легких патологии не выявле-

exper4_Layout 1 13.09.18 13:11 Page 84

ТАБЛИЦА 1. Результаты обследования Евгении Ш., 12 лет

Возбудители	Положительно при референсных значениях	22.11.17	13.02.18
Токсоплазма			
IgG, МЕ/мл	>30	563,7	354,7
IgM, МЕ/мл	>1,0	0,4	0,3
Вирус простого герпеса 1			
IgG, коэф. позитивности	>22,0	69,0	93,9
IgM, коэф. позитивности	>1,1	1.3	0.3
Вирус простого герпеса 2			
IgG, коэф. позитивности	>22,0	0,5	4,6
IgM, коэф. позитивности	>1,1	1,2	1,2
Вирус ветряной оспы			
IgG, мМЕ/мл	>100,0	453,9	632,9
IgM, мМЕ/мл	>1,1	0,4	0,4
ЭБВ			
IgG VCA, Ед/мл	>20,0	750,0	750,0
IgM VCA, Ед/мл	>40,0	19,1	11,1
Mycoplasma pneumoniae			
IgG, коэф. позитивности	>1,1	0,42	0,42
IgM, коэф. позитивности	>1,1	1,1	0,9

но. Печень и селезенка не увеличены. В анализе крови 12,5 × 10^9/л лейкоцитов, 55% нейтрофилов. Принимая во внимание диагноз офтальмолога, следовало уточнить наличие токсоплазмоза, авидность антител к токсоплазме, а также исключить наличие внутриклеточных инфекций (хламидиоза и микоплазмоза) и герпесвирусных инфекций, которые также могли быть причиной поражения органа зрения. При первичном обследовании была выявлена смешанная инфекция: герпетическая (обострение инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1 типа, острая инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 2 типа, персистенция ЭБВ-инфекции, антитела к вирусу ветряной оспы), острая микоплазменная инфекция, персистирующий токсоплазмоз (табл. 1).

Было назначено лечение: спирамицин 1,5 млн МЕ два раза в день в течение 14 дней, инозин пранобекс (Гропри носин®) 2 курса в дозе по 1000 мг три раза в день по 10 дней, пробиотики. Состояние левого глаза и зрение значительно улучшились. Сохранялась активность инфекции, вызванной вирусом герпеса 2 типа, в связи с чем проведены третий курс лечения Гроприносином® в течение 10 дней и терапия меглюмина акридонацетатом. После лечения острых форм инфекции не выявлено, отмечена явная положительная динамика процесса и состояния ребенка. Девочка не болела за время наблюдения.

Таким образом, в данном случае предполагалась токсоплазменная этиология хориоретинита. Однако при обследовании была обнаружена смешанная острая герпесвирусная и микоплазменная инфекция, которая потребовала применения противовирусных, иммуномодулирующих препаратов и макролидного антибиотика. Нельзя не учитывать и пубертатный возраст ребенка. Пациентке потребовались консультации окулиста и инфекциониста и коррекции этиотропного лечения с положительным результатом.

Софья С., 5 лет поступила в 19-е отделение Морозовской больницы 11.03.2011. С марта 2010 г. наблюдалась в гематологическом центре по поводу нейтропении. В общем анализе крови от 11.03.2011 выявлен лейкоцитоз (34,2 × 10^9/л). При поступлении состояние средней тяжести, катаральные явления, температура тела 38,2°С. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, на волосистой части головы гнейс, пальпируются периферические лимфатические узлы (подчелюстные – 1 см, передне- и заднешейные – до 0,5 см). Носовое дыхание умеренно затруднено, слизистое отделяемое. Кашель сухой, редкий. В легких жесткое дыхание, хрипов нет. Печень и селезенка выступают из-под реберной дуги на 2,5 см и 1,0 см, соответственно. Стул и мочеиспускание в норме. В анализе крови от 14.03.2011: эритроциты – 5,2 × 10^{12}/л, тромбоциты – 156 × 10^9/л, лейкоциты – 39,8 × 10^9/л, сегментоядерные нейтрофилы – 2,0%, лимфоциты – 85,0%, моноциты 12,0%, СОЭ – 6 мм/ч. В биохимическом анализе патологических изменений не было, печеночные пробы, серомукоид, АСЛ-О в пределах возрастной нормы. Коагулограмма: умеренное замедление протромбинообразования по внутреннему пути свертывания. Содержание иммуноглобулинов (A, M, G, E) в пределах возрастной нормы. Анализы крови на ВИЧ, вирусы гепатита, сифилис отрицательные. Анализ мочи без патологии. Паразитарные и глистные инфекции не выявлены. Проба Манту отрицательная. Посевы на флору из зева роста не дали. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены признаки билиарной дискинезии, реактивный панкреатит, пиелоэктазия, парапанкреатический лимфатический узел. При рентгенографии органов грудной клетки усиление легочного рисунка. На рентгенограмме черепа выражен рисунок пальцевых вдавлений в лобной области. На ЭКГ патологии нет.

Антитела класса IgM к капсидному антигену ЭБВ – 1,37, IgG антитела к раннему антигену ЭБВ – 42,7, IgG антитела к ядерному антигену (EBNA) ЭБВ отрицательные. IgM антитела к цитомегаловирусу не определялись, IgG антитела – 100,6.

В иммунограмме от 30.03.2011 повышено абсолютное содержание моноцитов – 1398,00 в мкл (в норме до 800,00), снижено количество $CD3^+CD4^+$ (Т-хелперов) – 11% (в норме 35,00-51,00), активированы $CD3^+CD8^+$ (Т-цитотоксические лимфоциты) – 81,00% (22,00-38,00), снижено количество $CD19^+$ (В-лимфоциты) – 3,00% (21,00-28,00).

На основании полученных данных сделан вывод, что у ребенка на фоне текущей герпесвирусной инфекции (острой ЭБВ-инфекции и персистирующей цитомегаловирусной инфекции) имеет место лейкемоидная реакция лимфоцитарного типа, абсолютная нейтропения. Установлены также тимомегалия, двусторонняя пиелоэктазия, вторичное иммунодефицитное состояние, комбинированный вариант. У матери ребенка, страдающей бронхиальной астмой и находившейся на 39-й неделе беременности, выявлена герпесвирусная инфекция (цитомегаловирус, вирус простого герпеса 1 типа).

exper4_Layout 1 13.09.18 13:11 Page 86

В стационаре получила курс лечения цефтриаксоном и инозином пранобексом (Гроприносин ®) в течение 10 дней. Рекомендована гипоаллергенная диета, временное исключение из рациона (на 3 месяца) бананов, шоколада, а также пробиотики, ферментативные препараты (14 дней), Элькар 20% (1,5 мес), цетиризин по 5 капель два раза раза в день (10 дней).

В данном случае лейкемоидная реакция лимфоцитарного типа и абсолютная нейтропения были спровоцированы острой ЭБВ-инфекцией. В последние годы количество детей с нейтропенией, обусловленной течением какой-либо герпетической инфекции значительно возросло. У нас совместно с гематологическим центром ГБУЗ “Морозовская ДГКБ” имеется многолетний опыт лечения таких детей. Следует подчеркнуть, что за каждым ребенком необходимо дальнейшее наблюдение (в течение года) с динамическим контролем серологических анализов крови один раз в три месяца.

В целом представленные три случая с разной патологией (у часто болеющего ребенка, хориоретинитом, нейтропенией) объединяет совокупность нескольких вирусных и герпетических заболеваний, которые и явились основной причиной развития данной патологии. В этой связи целесообразен подбор этиотропных препаратов с комбинированным иммуномодулирующим и противовирусным действием. К таким препаратам относится инозин пранобекс, отличительной способностью которого является действие на большинство ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Положительный эффект от лечения в данных конкретных случаях наблюдался при индивидуальном подходе и определении продолжительности курсов терапии с последующим динамическим наблюдением.

1. Быковский А.Ф. Актуальные вопросы проблемы смешанных инфекций. Сб. научных трудов «Смешанные инфекции». М., 1986, 3-7.
2. Скрипченко Н.В., Мазаева Е.М., Бехтерева М.К., Иванова М.В. Особенности течения менингоэнцефалита у ребенка со смешанной бактериальной инфекцией. Журнал инфектологии 2013;5(1):103-7.
3. Наумова В.Н., Туркина С.В., Масляк Е.Е. Взаимосвязь стоматологических и соматических заболеваний: обзор литературы. Волгоградский научно-медицинский журнал 2016;2:25-8.
4. Абрамова Н.А., Савенкова М.С., Абрамов А.Д. Роль внутрисемейного инфицирования часто болеющих детей. Детские инфекции 2014;1:52-8.

Mixed infections in pediatric outpatient and hospital practice

M.S. Savenkova, I.R. Samsonovitch

The authors discusses the cases of mixed infections in pediatric patients and approaches to their treatment, including the efficacy of inosine pranobex that has immunomodulatory and antiviral activity.

Key words. *Mixed infections, treatment, inosine pranobex, Groprinosin.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (4), 82-86.

genet4_Layout 1 11.09.18 10:26 Page 87

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Распространенность полиморфного маркера *rs2244613* гена карбоксилэстеразы 1 типа (CES1), ассоциированного с низким риском кровотечений при применении дабигатрана, у русских и в трех этнических группах Республики Дагестан

Ш.П. Абдуллаев[1,2], К.Б. Мирзаев[1], С.Н. Маммаев[3], Д.М. Гафуров[4], Е.Ю. Китаева[5], В.В. Шпрах[5], К.А. Рыжикова[1], Г.Н. Шуев[1], Е.А. Гришина[1], Ж.А. Созаева[1], Д.А. Сычев[1]

[1] ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России,
[2] Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова,
[3] ФГБОУ ВО "Дагестанский государственный медицинский университет" Минздрава России, Махачкала,
[4] ГБУ РД "Лакская центральная районная больница", с. Кумух, Республика Дагестан,
[5] Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Цель. Сопоставить частоту носительства полиморфного маркера гена CES1 (*rs2244613*) у представителей трех этнических групп республики Дагестан (аварцы, даргинцы, лакцы) и русских.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 136 здоровых добровольцев из русской этнической группы и 186 представителей трех этнических групп Республики Дагестан: 90 аварцев, 50 даргинцев и 46 лакцев. Полиморфизм *rs2244613* определяли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Среди русских генотип АА по *rs224613* встречался у 70 (51,5%) добровольцев, АС – у 55 (40,4%), СС – у 11 (8,1%), среди аварцев – у 34 (37,8%), 43 (47,8%) и 13 (14,4%), соответственно, среди даргинцев – у 18 (36,0%), 24 (48,0%) и 8 (16,0%), среди лакцев – у 24 (52,1%), 17 (37,0%) и 5 (10,9%). Частота минорного аллеля С у даргинцев (40,0%) и аварцев (38,3%), но не лакцев (29,3%) была достоверно выше, чем у русских (28,3%; $p<0,05$). Во всех четырех группах частота аллеля С была выше, чем у европеиодов, принимавших участие в исследовании RE-LY (18,1%, $p<0,05$). У даргинцев и аварцев она была выше, чем у итальянцев, включенных в исследование C. Dimatteo и соавт. (22,3%, $p<0,05$).

Заключение. Полученные результаты могут быть полезными для разработки подходов к оптимизации режимов фармакотерапии дабигатраном с целью снижения риска геморрагических осложнений.

Ключевые слова. *CES1, этнические группы, фармакогенетика, русские, аварцы, даргинцы, лакцы.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (4), 87-90.

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

До недавнего времени для лечения и профилактики тромбоза глубоких вен и поверхностных вен и тромбоэмболии легочных артерий, а также для профилактики ишемического инсульта и системных тромбоэмболий при фибрилляции предсердий чаще всего применяли антагонисты витамина К, в том числе варфарин и аценокумарол, которые характеризуются узким терапевтическим диапазоном, необходимостью регулярного контроля международного нормализованного отношения (в пределах 2-3), большим числом межлекарственных взаимодействий, медленным развитием эффекта и вариабельностью индивидуального ответа на лечение [1,2]. Все эти ограничения отражаются на приверженности к лечению и способствуют увеличению риска развития нежелательных лекарственных реакций, в том числе геморрагических осложнений [1,3].

genet4_Layout 1 11.09.18 10:26 Page 88

Поиски альтернативы антагонистам витамина К привели к созданию новых пероральных антикоагулянтов – селективных ингибиторов отдельных факторов системы свертывания. Тромбин – главный фермент коагуляционного каскада свертывания крови. Любое тромботическое осложнение в конечном итоге связано с образованием избыточного количества тромбина или повышенной его активностью [4]. Именно поэтому тромбин стал первой мишенью в борьбе с тромботическими осложнениями.

Дабигатран – прямой конкурентный ингибитор тромбина (фактора II), который взаимодействует как со свободным тромбином, так и с тромбином, связанным с тромбом. Максимальная концентрация дабигатрана достигается в плазме через 1-3 ч после перорального приема. Дабигатран этексилат (ДЭ) является пролекарством с суммарной биодоступностью приблизительно 6,5% [5,6]. После всасывания ДЭ под действием преимущественно карбоксилэстеразы 1 (CES1) печени и, в меньшей степени, карбоксилэстеразы 2 (CES2) кишечника превращается в активный метаболит – собственно дабигатран [7,8,9]. Однако более предсказуемый профиль фармакокинетики по сравнению с таковым варфарина не решает проблему межиндивидуальной вариабельности концентрации дабигатрана [10,11]. Этот факт в конечном итоге влияет на эффективность и безопасность препарата.

Когда появилась возможность рутинного анализа ДНК, были обнаружены варианты гена CES1, которые могут иметь большое клиническое значение. Так, в исследовании RE-LY было проведено генотипирование по полиморфным маркерам CES1 и определение концентрации дабигатрана у 1490 пациентов с фибрилляцией предсердий и факторами риска развития тромбоэмболических осложнений [10]. Носительство полиморфизма *rs2244613* гена CES1 (*c.1168-33A>C*) встречалось у 32,8% пациентов (29,4% – гетерозиготы и 3,4% – гомозиготы по С аллелю). Было показано, что носительство полиморфизма *rs2244613* статистически достоверно связано с более низкими концентрациями дабигатрана: у гетерозигот (АС) значение равновесной концентрации снижалось на 15%, у гомозигот (СС) – на 28% по сравнение с таковой у неносителей. Также было доказано статистически значимое снижение частоты кровотечений у носителей *rs2244613* (p=0,0032), принимавших ДЭ, по сравнению с пациентами, принимавшими варфарин, в то время как при отсутствии носительства минорного аллеля С риск кровотечений при лечении двумя препаратами не отличался (p=0,65). Носительство другого маркера гена CES1 – *rs8192935* – было ассоциировано с уменьшением пиковой концентрации активного метаболита дабигатрана ($p=3{,}2 \cdot 10^{-8}$), но не влияло на риск развития кровотечений [10].

Сходные данные были получены в исследовании C. Dimatteo и соавт. [11], однако авторы отметили, что полиморфизмы *rs2244613* и *rs8192935* гена CES1 ассоциированы только с уменьшением остаточной равновесной концентрации, но не пиковой. С другой стороны, в работе J. Shi и соавт. [8] значимых ассоциаций между вариантами полиморфизма *rs2244613* и *rs8192935* и изменением экспрессии CES1 и скорости метаболизма ДЭ, а, следовательно, изменением фармакодинамики и фармакокинетики препарата обнаружено не было.

Большая часть фармакогенетических исследований в целом и исследования полиморфизма гена CES1 проводилось на европеоидах, проживающих в странах Западной Европы и Северной Америки, что не позволяет экстраполировать полученные результаты на представителей других этносов. Для такой многонациональной страны, как Российская Федерация, изучение распространенности полиморфных маркеров особенно актуально.

Отдельно можно выделить республику Даге стан, где несмотря на широкое этническое разнообразие и малую территорию, сохраняется высокая степень генетической изоляции каждой группы [12].

Целью исследования было изучить частоту полиморфного маркера гена CES1 (*rs2244613*) в популяции русских и среди представителей трех этнических групп Республики Дагестан (аварцы, даргинцы, лакцы) и сравнить ее с таковой в предыдущих исследованиях у европеоидов.

Материал и методы

Изучаемая популяция. В исследовании приняли участие 136 здоровых добровольцев (26 мужчин и 110 женщин) из русской этнической группы (г. Иркутск) и 186 здоровых представителей трех этнических групп Республики Дагестан: 90 аварцев (28 мужчин и 62 женщины), 50 даргинцев (10 мужчин и 40 женщин) и 46 лакцев (15 мужчин и 31 женщина). Все добровольцы дали информированное согласие на участие в исследовании и хранение генетического материала.

Этническую принадлежность определяли сами добровольцы и их родители. Как показано в ранее проведенных исследованиях, отмечается высокая корреляция между примененным методом самоидентификации и определением микросателлитных маркеров этнической принадлежности [13]. В исследование не включали потомков разноэтнических браков.

Генотипирование. Материалом для определения полиморфизма послужили 4 мл крови из вены локтевого сгиба, взятой с помощью вакуумной системы VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с ЭДТА. Выделение геномной ДНК осуществляли с помощью набора реагентов “ДНК-Экстран-1” из цельной крови (ЗАО “Синтол”, Москва, Россия). Носительство полиморфного маркера гена CES1 (*rs2244613*) определяли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Real-Time PCR) с помощью реагентов “ГенТест CES1” (ООО “Номотек”, Москва, Россия) на амплификаторе Real-Time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, Inc., USA). Программа амплификации включала предварительную инкубацию при 95°С в течение 3 мин, затем на протяжении 50 циклов денатурацию при 95°С в течение 10 с и отжиг при 60°С в течение 30 с

Популяция сравнения. Распространенность аллельного варианта гена CES1 (*rs2244613*) среди русской этнической группы и трех этнических групп Республики Дагестан сравнивали с аналогичными показателями, полученными из литературных данных. Мы выбрали две группы сравне-

genet4_Layout 1 11.09.18 10:26 Page 89

ТАБЛИЦА 1. Частота полиморфного маркера *rs2244613* у русских и представителей трех этнических групп республики Дагестан (аварцы, даргинцы, лакцы) и результаты проверки изучаемых групп на соответствие распределению частот генотипов по закону Харди–Вайнберга

Этническая группа	N	Генотип, n (%)			Аллель C, %	Соответствие закону Харди–Вайнберга		Сравнение с RE-LY (европеоиды) [1]		Сравнение с итальянцами [2]	
		AA	AC	CC		χ^2	p	p	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)
Русские	136	70 (51,5)	55 (40,4)	11 (8,1%)	28,3	0,0018	0,999	<0,0001	1,784 (1,349–2,360)	0,1580	1,377 (0,890–2,130)
ожид. частота, %		69,9	55,2	10,9							
Аварцы	90	34 (37,8)	43 (47,8)	13 (14,4%)	38,3	0,008	0,996	<0,0001	2,809 (2,051–3,848)	0,0009	2,168 (1,370–3,432)
ожид. частота, %		34,2	42,6	13,2							
Даргинцы	50	18 (36,0)	24 (48,0)	8 (16%)	40,0	<0,0001	1,000	<0,0001	3,012 (1,997–4,543)	0,0024	2,325 (1,369–3,950)
ожид. частота, %		18,0	24,0	8,0							
Лакцы	46	24 (52,1)	17 (37,0)	5 (10,9%)	29,3	0,504	0,777	0,0094	1,877 (1,187–2,969)	0,2359	1,449 (0,821–2,556)
ожид. частота, %		23,0	19,0	4,0							

Примечание: приведены наблюдаемая и ожидаемая частота генотипов, χ^2 – значение хи-квадрата Пирсона, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

ния: популяция европеоидов, принимавших участие в исследовании RE-LY [10] (группа сравнения 1), и популяция европеоидов (итальянцы), принимавших участие в исследовании C. Dimatteo и соавт. [11] (группа сравнения 2).

Статистический анализ. Оценивали соответствие независимому распределению аллелей по закону Харди-Вайнберга с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Для оценки различий частоты различных аллелей между группами сравнения и изучаемыми группами использовали точный тест Фишера. Статистические данные обрабатывали в программе INSTAT. Для всех показателей статистически значимым считали значение p<0,05.

Результаты

Среди русских генотип AA по *rs224613* встречался у 70 (51,5%) добровольцев, AC – у 55 (40,4%), CC – у 11 (8,1%), среди аварцев – у 34 (37,8%), 43 (47,8%) и 13 (14,4%), соответственно, среди даргинцев – у 18 (36,0%), 24 (48,0%) и 8 (16,0%), среди лакцев – у 24 (52,1%), 17 (37,0%) и 5 (10,9%). Во всех изучаемых этнических группах отмечено соответствие частоты генотипов равновесному распределению согласно закону Харди–Вайнберга (табл. 1).

Частота аллеля C у даргинцев (40,0%) и аварцев (38,3%), но не лакцев (29,3%) была достоверно выше, чем у русских (28,3%, p<0,05), в то время как между представителями трех этнических групп республики Дагестан она не отличалась (табл. 2). Во всех четырех группах частота аллеля C была выше, чем у европеоидов, принимавших участие в исследовании RE-LY (18,1%, p<0,05). У даргинцев и аварцев она была выше, чем у итальянцев, включенных в исследование C. Dimatteo и соавт. (22,3%, p<0,05).

Обсуждение

Как было отмечено ранее, ДЭ является пролекарством, которое гидролизируется в два этапа с образованием активного метаболита. Карбамидная связь гидролизируется CES2 кишечника, а этиловая связь промежуточного продукта – уже печеночной CES1 [8,14]. Однако, J. Shi и соавт. [8] недавно показали, что как ДЭ, так и его промежуточные метаболиты подвергаются гидролизу преимущественно под действием CES1. ДЭ практически полностью превращается в активный метаболит до попадания в системный кровоток. Полиморфизм гена CES1 потенциально может снизить скорость метаболизма ДЭ в кишечнике и печени и тем самым концентрацию активного дабигатрана, что может привести к снижению риска кровотечения.

G. Pare и соавт. [10] выявили две интронные последовательности в гене CES1 – *rs2244613* и *rs8192935*, которые были связаны с более низкими концентрациями дабигатрана и меньшим риском кровотечения (p=0,00007 для носителей *rs2244613*). I. Gouin-Thibault и соавт. [15] также показали, что у гетерозиготных (AC) и гомозиготных (CC) носителей *rs2244613* гена CES1 значения AUC дабигатрана были на 14% и 26%, соответственно, ниже, а значения C_{max} – на 13% и 43% ниже, чем у носителей *rs2244613* дикого типа (AA).

Исследования в различных этнических группах демонстрируют выраженные межрасовые и межэтнические различия в чувствительности к лекарственным средствам, которые могут отразиться на выборе стратегии фармакотерапии и персонализации режимов дозирования препаратов [16]. Частота полиморфизма гена CES1 *rs2244613* за пределами стран Западной Европы и

ТАБЛИЦА 2. Сравнение частоты носительства аллеля C в изучаемых группах

Этническая группа	Русские	Аварцы	Даргинцы
Аварцы	p = 0,0309; ОШ = 1,534 95% ДИ 1,055–2,348	-	-
Даргинцы	p = 0,0332; ОШ = 1,688 95% ДИ 1,045–2,727	p = 0,7992; ОШ = 1,072 95% ДИ 0,6502–1,769	-
Лакцы	p = 0,8940; ОШ = 1,052 95% ДИ 0,625–1,771	p = 0,1798; ОШ = 0,668 95% ДИ 0,389–1,147	p = 0,1322; ОШ = 0,6231 95% ДИ 0,342–1,137

genet4_Layout 1 11.09.18 10:26 Page 90

Северной Америки мало изучена. Частота носительства аллеля С *rs2244613* CES1 составляет примерно 33% в общей популяции, но повышается до 60% у азиатов [17]. Эти данные иллюстрируют генетическую неоднородность пациентов, которым может быть назначен дабигатран.

В нашем исследовании распространенность минорного аллеля С у русских и представителей трех этнических групп Республики Дагестан была в 1,5-2 раза выше, чем у европеоидов, принимавших участие в исследовании RE-LY. При сравнении частоты носительства минорного аллеля по *rs2244613* у обследованных нами добровольцев и итальянцев, включенных в исследование C. Dimatteo и соавт., достоверные различия были выявлены только в группах аварцев и даргинцев. Это может объясняться гораздо меньшей выборкой исследования (n=92) по сравнению с исследованием RE-LY (n=1490).

Учитывая ассоциацию полиморфного маркера *rs2244613* с концентрацией дабигатрана, можно предположить, что у пациентов из числа русских и представителей аварской, даргинской и лакской этнических групп при лечении этим препаратом возможно снижение риска кровотечений. Однако для подтверждения этой гипотезы и персонализации режимов дозирования дабигатрана необходимы дальнейшие крупные популяционные фармакогенетические исследования в разных этнических группах. Такие исследования должны предполагать параллельное измерение концентрации дабигатрана в крови. О важности подобных исследований свидетельствует высокое значение “уровня доказанности” клинической значимости полиморфизма *rs2244613* на ресурсе www.pharmgkb.org/ [18,19].

Ограничения исследования

В группы сравнения были включены пациенты с фибрилляцией предсердий и факторами риска развития тромбоэмболических осложнений, тогда как в нашем исследовании принимали участие здоровые добровольцы.

Работа выполнена при финансовой поддержке ООО “Берингер Ингельхайм”.

1. Ross S, Pare G. Pharmacogenetics of antiplatelets and anticoagulants: a report on clopidogrel, warfarin and dabigatran. Pharmacogenomics 2013;14(13):1565–72.
2. Сычев Д.А., Казаков Р.Е., Отделенов В.А. и др. Прикладные аспекты применения фармакогенетического тестирования для персонализации применения пероральных антикоагулянтов в российских условиях. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(5):525-31.
3. Гаврисюк Е.В., Игнатьев И.В., Сычев Д.А. и др. Анализ применения непрямого антикоагулянта варфарина у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий в поликлинических условиях. Клин фармакол тер 2012;1:42-6.
4. Weitz JI, Eikelboom JW, Samama MM. American College of Chest Physicians. New antithrombotic drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2):e120S–51S.
5. Ageno W, Eikelboom J, Lip GY. Dabigatran in clinical practice: Contemporary overview of the evidence. Int J Cardiol 2016;220:417-28.
6. Wienen W, Stassen JM, Priepke H, et al. Effects of the direct thrombin inhibitor dabigatran and its orally active prodrug, dabigatran etexilate, on thrombus formation and bleeding time in rats. Thromb Haemost 2007;98(2):333-8.
7. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, et al. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. Br J Clin Pharmacol 2007;64(3):292-303.
8. Shi J, Wang X, Nguyen J, et al. Dabigatran etexilate activation is affected by the CES1 genetic polymorphism G143E (*rs71647871*) and gender. Biochem Pharmacol 2016;119:76-84.
9. Merali Z, Ross S, Pare G. The pharmacogenetics of carboxylesterases: CES1 and CES2 genetic variants and their clinical effect. Drug Metabol Drug Interact 2014;29(3):143-51
10. Pare G, Eriksson N, Lehr T, et al. Genetic determinants of dabigatran plasma levels and their relation to bleeding. Circulation 2013;127:1404-12
11. Dimatteo C, D'Andrea G, Vecchione G, et al. Pharmacogenetics of dabigatran etexilate interindividual variability. Thromb Res 2016;144:1-5
12. Рыжикова К.А., Мирзаев К.Б., Маммаев С.Н. и др. Распространенность полиморфизмов генов системы цитохрома Р-450 и генов белков-транспортеров, среди популяции русских и трех этнических групп Республики Дагестан. Кремлевская медицина 2017;1:32-38.
13. Tang H, Quertermous T, Rodriguez B, et al. Genetic structure, self-identified race/ethnicity, and confounding in case-control association studies. Amer J Human Genet 2005;76(2):268-275.
14. Laizure SC, Parker RB, Herring VL, et al. Identification of carboxylesterasedependent dabigatran etexilate hydrolysis. Drug Metab Dispos 2014;42:201-6
15. Gouin-Thibault I, Delavenne X, Blanchard A, et al. Interindividual variability in dabigatran and rivaroxaban exposure: contribution of ABCB1 genetic polymorphisms and interaction with clarithromycin. J Thrombosis Haemostasis 2017; 15(2):273–83
16. Kalow W. Pharmacogenomics: historical perspective and current status. Methods Mol Biol 2005;311:3-15
17. Gu Z-C, Ma X-W, Zheng X-Y, Shen L, et al. Left atrial appendage thrombus formation in a patient on dabigatran therapy associated with ABCB1 and CES-1 genetic defect. Front Pharmacol 2018;9:491.
18. https://www.pharmgkb.org/variant/PA166155037/clinicalAnnotation/1183490952
19. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. Clin Pharmacol Ther 2012;92(4):414-7.

The prevalence of the polymorphic marker *rs2244613* of the CES1 gene associated with a lower risk of bleeding in patients using dabigatran in Russians and in the three ethnic groups of the Republic of Dagestan

Sh.P. Abdullaev, K.B. Mirzayev, S.N. Mammaev, D.M. Gafurov, E.Yu. Kitaeva, V.V. Shprakh, K.A. Ryzhikova, G.N. Shuyev, E.A. Grishina, Zh.A. Sozaeva, D.A. Sychev

Aim. To study the prevalence of the polymorphic marker of the gene CES1 (*rs2244613*) in the three ethnic groups of the Republic of Dagestan (Avars, Dargins, Laks) in comparison with Russians.

Material and methods. We studied 136 healthy volunteers from the Russian ethnic group and 186 representatives from the three ethnic groups of the Republic of Dagestan, including 90 Avars, 50 Dargins and 46 Laks. PCR in real time was used to determine the gene polymorphism *rs2244613*.

Results. Genotypes AA, AC and CC for *rs224613* were found, respectively, in 70 (51.5%), 55 (40.4%) and 11 (8.1%) Russian volunteers, in 34 (37.8%), 43 (47.8%) and 13 (14.4%) Avars, in 18 (36.0%), 24 (48.0%) and 8 (16.0%) Dargins, in 24 (52.1%), 17 (37.0%) and 5 (10.9%) Laks. Among Dargins (40.0%) and Avars (38.3%), but not Laks (29.3%), the minor C allele was more prevalent than among Russians (28.3%, $p<0.05$). In the studied groups, the frequency of C allele was higher than in Caucasians, who participated in the RE-LY study (18.1%; $p<0.05$). Among Avars and Dargins, C allele was more prevalent than among Italians, who were enrolled in the Dimatteo S. et al study (22,3%, $p<0.05$).

Conclusion. The results of the study might me useful for developing approaches to optimize dabigatran pharmacotherapy regimens in order to reduce the risk of hemorrhagic complications.

Key words. *CES1, ethnic groups, pharmacogenetics, Russians, Avars, Dargins, Laks.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (4), 87-90.

econom4_Layout 1 11.09.18 10:29 Page 91

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Фармакоэкономическое исследование препаратов, применяемых при лечении псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у пациентов с неэффективностью базовой системной терапии

С.К. Зырянов[1], А.Е. Чеберда[2], Д.Ю. Белоусов[2]

[1] Российский университет дружбы народов,
[2] ООО "Центр фармакоэкономических исследований", Москва

Цель. Фармакоэкономический анализ использования генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и апремиласта для лечения больных псориазом среднетяжелой и тяжелой степени с позиции российской системы здравоохранения.

Материал и методы. Построена модель "древо принятия решений", с помощью которой оценивали исходы лечения и затраты на него по схемам терапии. Каждая схема начиналась с одного из сравниваемых препаратов для лечения псориаза (1-я линия), в дальнейшем внутри каждой схемы было смоделировано переключение на препараты 2-й и 3-й линий. Выбор последних осуществлялся в соответствии с отраженной в литературе практикой. В качестве сравниваемых альтернатив выступали этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб (референтный и биоаналог), устекинумаб, секукинумаб, апремиласт. Продолжительность лечения каждым препаратом основывалась на данных международных регистров пациентов, эффективность – на данных мета-анализов. Горизонт моделирования составил три года. Это позволило сравнить затраты на каждую из схем с отражением длительности применения препаратов, основанной на реальной клинической практике. Были выполнены анализ "затраты-эффективность" и анализ чувствительности.

Результаты. Наименьшей стоимостью 3-летнего лечения в расчете на одного пациента обладает схема, начинающаяся с этанерцепта. В то же время наилучшим показатель "затраты-эффективность" был у схемы терапии, начинающейся с секукинумаба. Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость полученных результатов при снижении цен на препараты сравнения до 5%.

Заключение. В условиях российского здравоохранения с клинико-экономической точки зрения наиболее рациональным препаратом для инициации терапии псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у пациентов с неэффективностью базовой системной терапии является секукинумаб.

Ключевые слова. *Псориаз, фармакоэкономика, анализ "затраты-эффективность", этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб, секукинумаб, апремиласт.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (4), 91-97.

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

Псориаз – это системное неинфекционное иммуноассоциированное заболевание, характеризующееся ускоренной пролиферацией кератоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, хемокинами [1]. Распространенность псориаза в разных странах варьируется от 0,09 до 11,4% у взрослых и от 0 до 1,4% у детей [2-6]. Средний возраст дебюта псориаза – 15-20 лет, второй пик приходится на 50-69 лет [7-10]. В 2015 г. в России было зарегистрировано 341 339 больных псориазом, а распространенность составила 233,4 на 100 тыс. населения [11]. Среди взрослых псориаз выявляют в 2 раза чаще, чем среди детей. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины [12,13].

Социальная значимость псориаза определяется

econom4_Layout 1 11.09.18 10:29 Page 92

дебютом в трудоспособном возрасте, неблагоприятным прогнозом заболевания в случае отсутствия адекватной терапии, более высоким риском развития сопутствующих заболеваний и смерти. Мужчины и женщины с тяжелым псориазом умирают на 3,5 и 4,4 года раньше, соответственно, чем люди без этого дерматоза [14]. Псориаз вызывает не только физические и эмоциональные страдания, но и снижает качество жизни, приводит к инвалидности, потере производительности [15].

Целями терапии псориаза являются уменьшение клинических проявлений и частоты рецидивов заболевания, устранение субъективных ощущений, улучшение качества жизни пациентов в целом, профилактика утраты трудоспособности и контроль над течением сопутствующих заболеваний [1,16-18]. Современная стратегия лечения псориаза получила название "лечение до достижения цели" (Treat-to-Target – T2T) [18]. Ее суть сводится к длительному применению высокоэффективных и безопасных лекарственных средств (методов) с целью достижения стойкой ремиссии либо минимальной активности патологического процесса [18]. Препараты, используемые для достижения целей стратегии T2T, должны оказывать таргетное действие, обеспечивать длительное сохранение терапевтического ответа и высокую приверженность к терапии, обладать благоприятным профилем безопасности и низкой иммуногенностью [1,18]. Современные генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в полной мере соответствуют терапевтической стратегии T2T и делают возможным достижение максимально высоких результатов терапии псориаза, позволяя пациентам жить полноценной жизнью [17-19]. ГИБП, применяющиеся для лечения псориаза (за исключением этанерцепта), представляют собой моноклональные антитела к патогенетически значимым факторам воспаления. Избирательное влияние на ключевые звенья иммунопатогенеза псориаза приводит к быстрому началу действия, высокой и стойкой эффективности препаратов [1].

Для анализа эффективности лечения больных псориазом используется Индекс площади и тяжести псориаза (*Psoriasis Area and Severity Index – PASI*), который представляет собой систему оценки распространенности поражения кожи и тяжести заболевания [16,17]. Большинство больных псориазом отвечают на терапию ГИБП уже через 10-12 недель [20-26], в связи с чем, по мнению ряда авторов, в качестве нового стандарта эффективности терапии следует использовать снижение индекса PASI более чем на 90% (PASI 90) [27].

Лечение ГИБП при псориазе проводится в два этапа: индукционный период (до 12 недель), когда решается вопрос о дальнейшем продолжении терапии, и период поддерживающей терапии, длящийся от нескольких недель до нескольких лет [28]. В конце индукционного периода (3 мес) лечение должно быть изменено, если не достигнут "приемлемый ответ", т.е. имеется так называемая "первичная неэффективность", критериями которой являются площадь пораженной кожи (BSA) 1-3% или PASI <75 [17,29-31]. В таких случаях рекомендуется последовательное увеличение дозы, уменьшение интервалов между введениями, комбинированное применение ГИБП и низких доз метотрексата (10-15 мг в неделю), назначение ГИБП с другим механизмом действия [29-31]. В случае отказа от терапии или ее смены из-за развития нежелательных явлений (НЯ) также рекомендуется назначить ГИБП с иным механизмом действия [29-31].

Основной причиной прекращения поддерживающей терапии ГИБП является "эффект ускользания", т.е. развитие вторичной неэффективности лечения (утрата первичного ответа на 50% и более), которая главным образом связана с появлением нейтрализующих антител к препарату [28]. При появлении "эффекта ускользания" на любом сроке терапии рекомендуют последовательное увеличение дозы ГИБП, уменьшение интервала между введениями, назначение низких доз метотрексата (либо циклоспорина или УФБ-терапии) на фоне продолжения терапии ГИБП либо замена препарата на другой с меньшей иммуногенностью [28].

В РФ для лечения больных псориазом в случае неэффективности стандартной системной терапии зарегистрированы следующие препараты:

- ингибиторы фактора некроза опухоли- α (ФНО-α) – этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб (оригинальный и биоаналог);
- ингибитор интерлейкина (ИЛ)-12/23 устекинумаб;
- ингибитор ИЛ-17А секукинумаб;
- ингибитор фосфодиэстеразы (ФДЭ)-4 апремиласт.

Важно отметить, что апремиласт, в отличие от этанерцепта, адалимумаба, инфликсимаба, устекинумаба и секукинумаба, не является ГИБП и представляет собой "малую молекулу", действующую внутри клетки и вызывающую подавление воспалительной реакции за счет модуляции экспрессии ФНО-α, ИЛ-23, ИЛ-17.

Все перечисленные выше препараты включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), а также в перечень для обеспечения лекарственными препаратами льготных категорий граждан, что подразумевает закупки данных препаратов за счет государственного бюджета. В условиях ограниченного финансирования важную роль в оценке целесообразности затрат государственных средств на те или иные технологии здравоохранения играет их клинико-экономическая эффективность.

Целью данного исследования был сравнительный клинико-экономический анализ применения различных ГИБП и апремиласта в российской клинической практике для лечения больных обыкновенным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени в рамках программы государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Материал и методы

Клинико-экономический анализ был проведен согласно Методическим рекомендациям ФГБУ "ЦЭККМП" Минздрава России [32] с точки зрения системы здравоохранения РФ в рамках ПГГ бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Влияние на состояние пациентов и

econom4_Layout 1 11.09.18 10:29 Page 93

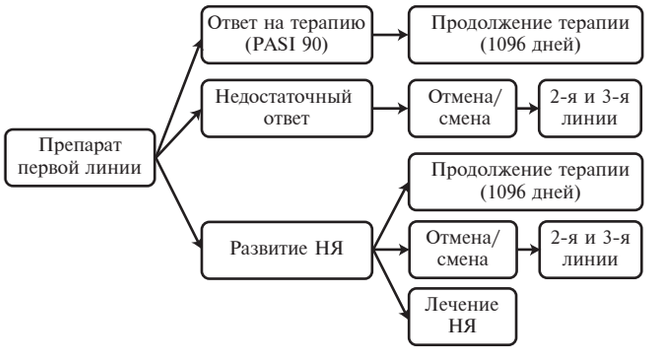

Рис. 1. Модель лечения обыкновенного псориаза средне тяже - лой и тяжелой степени

стоимость лечения среднетяжелого и тяжелого псориаза были рассчитаны с точки зрения лиц, участвующих в лечении псориаза или принимающих решение о возмещении затрат пациентам на препараты: дерматовенерологов, клинических фармакологов, главных специалистов, специалистов по экономике здравоохранения, членов формулярных комитетов, организаторов здравоохранения и других.

Целевой популяцией исследования были пациенты старше 18 лет с псориазом среднетяжелой и тяжелой степени, ранее не получавшие ГИБП и не отвечающие на стандартную системную терапию. Временной горизонт исследования составил 3 года (1096 дней). Количество анализируемых пациентов в каждой моделируемой альтернативной группе по 1000 человек.

В качестве показателя клинической эффективности была использована вероятность улучшения индекса PASI более чем на 90% по сравнению с исходным (PASI 90). Источ - никами данных о клинической эффективности служили рандомизированные клинические исследования, мета-анализы, систематизированные обзоры, а также регистры пациентов с псориазом.

Были рассчитаны коэффициенты “затраты-эффективность” на основании сравнения отношений прямых медицинских затрат и эффективности, выраженной в вероятности достижения индекса PASI 90. Наиболее эффективной считали стратегию с самым низким значением данного показателя, что подразумевает меньшие затраты финансовых средств для достижения выбранной единицы эффективности.

Клинико-экономическое моделирование проводили путем построения модели по типу “древа принятия решений”, представляющего схему развития заболевания после назначения одной из выбранных лекарственных альтернатив в виде смены клинических исходов, происходящих с определенной вероятностью. Источником информации о частоте развития клинических состояний были опубликованные данные рандомизированных клинических исследований и регистров. На рис. 1 представлена ветвь модели для одной из альтернативных стратегий лечения.

Прямые медицинские затраты учитывали расходы на 1-ю линия терапии, визиты пациентов в дневной стационар и амбулаторно-поликлинические учреждения для введения препаратов сравнения в рамках ПГГ, препараты 2-й и 3-й линий при смене терапии из-за недостаточного ответа, развития НЯ, отказа пациента от лечения данным препаратом и других причин, терапию НЯ. Дисконтирование прямых медицинских затрат и терапевтических исходов проводилось по ставке 5% в год [33]. Анализ затрат включал прямые медицинские затраты, связанные с использованием медикаментозной терапии, и медицинские услуги.

Затраты на лекарственные препараты. Согласно дизайну исследования, при терапии тем или иным препаратом у пациентов регистрировали показатели эффективности (PASI 90), безопасности (вероятность отмены/смены терапии из-за недостаточного ответа, НЯ, решения пациента и других причин), а также среднюю продолжительность терапии (*drug survival*), включая период индукции ремиссии и поддерживающего лечения вплоть до его отмены/смены. В разработанной фармакоэкономической модели использовали понятие “схемы терапии”, обозначаемой по названию препарата, с которой ее начинали. Если пациент достигал приемлемого ответа на лечение этим пре паратом (PASI 90), то общая продолжительность рассматриваемой в модели терапии препаратом 1-й линии составляла 3 года (1096 дней). Если же у больного регистрировали недостаточный ответ на терапию, развитие НЯ, требующих отмены/смены терапии, или отмену терапии по решению самого пациента, то его переводили на другой препарат (2-й или 3-й линии), однако при этом все затраты все равно относили к исходной схеме.

Внутри каждой схемы терапии для каждой линии (1-й, 2-й, 3-й) регистрировали среднюю продолжительность терапии и рассчитывали стоимость поддерживающей терапии до ее отмены/смены. Стоимость индукционного лечения учитывали только в 1-й линии и не рассчитывали для 2-й и 3-й линии, поскольку смену ГИБП проводят без так называемого “периода отмывки” [1].

Дозы, схемы применения изучаемых препаратов и их стоимость указаны в табл. 1. Для расчетов стоимости препаратов сравнения использовали цены за 2018 г., взятые из Государственного реестра предельных отпускных цен с учетом НДС (10%) и средней оптовой надбавки (10%) [34].

ТАБЛИЦА 1. Препараты сравнения, применяемые при псориазе

Препарат	Стоимость 1 флакона*, руб.	Путь введения	Дозы и схема применения	
			Индукционный период	Поддерживающий период
Этанерцепт 50 мг/мл	13 790,98	п/к	нет	50 мг в неделю
Адалимумаб 40 мг/0,8 мл	35 302,31	п/к	80 мг в первую неделю	40 мг 1 раз в 2 недели, начиная через неделю после индукционной дозы
Инфликсимаб 100 мг	31 598,99	в/в	5 мг/кг 0, 2 и 6 недель	5 мг/кг каждые 8 недель
Инфликсимаб биоаналог 100 мг	28 115,26	в/в	5 мг/кг 0, 2 и 6 недель	5 мг/кг каждые 8 недель
Устекинумаб 45 мг/0,5 мл	231 352,00	п/к	45 мг в первую и четвертую недели	45 мг через 4 недели после индукционной дозы каждые 12 недель
Секукинумаб 150 мг/мл	41 803,81	п/к	300 мг/нед в течение 4-х недель	300 мг 1 раз в 4 недели
Апремиласт №27	21 056,88*	п/о	титрование 14 дней	-
Апремиласт 30 мг №56	43 668,92*	п/о	-	30 мг 2 раза в день

Примечания: п/к – подкожно; в/в – внутривенно; п/о – перорально. *для апремиласта указана стоимость за 1 упаковку. Инструкции по медицинскому применению: https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx. Предельные отпускные цены: https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx

econom4_Layout 1 11.09.18 10:29 Page 94

Затраты на медицинские услуги. В модели учитывался способ введения препарата, так как от этого зависят затраты медицинских организаций на ведение больных. Согласно использованной методологии, внутривенное введение производилось в условиях дневного стационара, подкожное – в амбулаторно-поликлинических учреждениях, пероральное – в домашних условиях самим пациентом.

Стоимость медицинских услуг и посещений специалистов рассчитывали на основе территориальной ПГГ бесплатного оказания медицинской помощи в г. Москве на 2017 г. [35]. Согласно этой программе, стоимость тарифа лечения в условиях дневных стационаров за счет средств обязательного медицинского страхования составляет 719,29 руб., стоимость посещения амбулаторно-поликлинических медицинских организаций для подкожного введения ГИБП составляет 450,50 руб. и складывается из стоимости подкожной инъекции (38,54 руб.) и приема врача-дерматовенеролога (411,96 руб. = 274,64 руб. × 1,5 УЕТ1) [35].

Результаты

Эффективность препаратов сравнения и продолжительность терапии. В ходе информационного поиска было найдено 5 систематизированных обзоров и мета-анализов, сравнивающих эффективность препаратов при лечении псориаза среднетяжелой и тяжелой степени [36,40]. A. Nast и соавт. (2015 г.) сопоставили эффективность ГИБП и апремиласта на основании 25 рандомизированных клинических исследований в целом у 11 279 пациентов, которым назначали этанерцепт, адалимумаб, инфликсимаб, устекинумаб, секукинумаб и апремиласт [37]. Полученные данные послужили основой для сравнительной оценки эффективности препаратов сравнения в настоящем фармакоэкономическом исследовании. Как было указано выше, эффективность определяли с помощью относительного риска достижения PASI 90 по сравнению с плацебо на момент оценки конечной точки в рандомизированном клиническом исследовании (24-28 недели). Наилучшие результаты при непрямом сравнении эффективности были получены для секукинумаба и устекинумаба, за которыми следовали инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт и апремиласт. Относительный риск был переведен в вероятность достижения индекса PASI, используя средний ответ на плацебо, который составлял 1,68% для PASI 90 (табл. 2) [37]. Формула для расчета вероятности достижения PASI 90: 1,68% × относительный риск PASI 90 при применении ГИБП и апремиласта.

В качестве “суррогатного” показателя, характеризующего сочетание положительных качеств препарата при его применении в реальной клинической практике, часто используется продолжительность лечения до отмены/смены препарата (*drug survival, time to discontinuation*). Этот комплексный параметр зависит от сочетания возможности длительного сохранения эффективности и безопасности терапии, а также благоприятных потребительских свойств, определяющих удобство применения, например, путь введения. Последний имеет немаловажное значение. Так, в целом все больные, находящиеся на парентеральной терапии, предпочитают подкожное введение препарата по сравнению с внутривенным [41]. Данные о продолжительности лечения и НЯ можно получить в регистрах пациентов, которые в отличие от рандомизированных клинических исследований, содержат информацию, полученную в реальной клинической практике [42].

ТАБЛИЦА 2. Сравнительная клиническая эффективность препаратов при лечении обыкновенного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени [29]

Препараты	Отн. риск достижения PASI 90	Эффективность PASI 90, %	Вероятность достижения PASI 90
Этанерцепт	19,14	32,2	0,3216
Адалимумаб	23,17	38,9	0,3893
Инфликсимаб	31,00	52,1	0,5208
Устекинумаб	31,63	53,1	0,5314
Секукинумаб	40,15	67,5	0,6745
Апремиласт	13,00	21,8	0,2184

В международном регистре пациентов с псориазом PSOLAR (PSOriasis Longitudinal Assessment and Registry) были проанализированы данные более 12 000 пациентов, находящихся на лечении этанерцептом, адалимумабом, инфликсимабом и устекинумабом [43]. Авторы показали, что ГИБП являются эффективными на начальной стадии лечения заболевания, однако клинический ответ со временем уменьшается, в том числе при модификации терапии, что в конечном итоге приводит к приостановке терапии или переключению на другой ГИБП как внутри одного класса препаратов, так и между ними [43]. По данным регистра PSOLAR, продолжительность 1-й линии терапии составила для этанерцепта в среднем 215 дней, адалимумаба – 258 дней, инфликсимаба – 305 дней, устекинумаба – 316 дней [44]. Средняя продолжительности применения секукинумаба в качества препарата 1-й линии в исследовании J. Georgakopoulos и соавт. (2017 г.) равнялась 280 дней [45], а апремиласта в исследовании I. Vujic и соавт. (2018 г.) – 87 дней [46].

Модель данного исследования предполагала, что при недостаточном ответе на ГИБП 1-й линии, развитии НЯ, требующих отмены/смены терапии, или ее прекращении по решению самих пациентов, их переводили на другой ГИБП (2-я и 3-я линия). Для этанерцепта, адалимумаба, инфликсимаба и устекинумаба эти данные были получены из регистра PSOLAR [44], для секукинумаба ввиду его отсутствия в PSOLAR – из регистра DERMBIO [47]. Данные по апремиласту, не включенному ни в первый, ни во второй регистр, были взяты из исследований ESTEEM [48]. После перехода на 2-ю и 3-ю линии терапии использовали данные из регистра PSOLAR [44].

Вероятность развития нежелательных явлений. В дополнение к затратам на препараты и стоимость их введения учитывали и стоимость лечения самых частых НЯ, в том числе инфекций, злокачественных новообразований и сердечно-сосудистых событий. Источником информации служили данные регистра PSOLAR, а также мета-анализов и клинических исследований [48-52]. Стоимость лечения НЯ была рассчитана по тари-

econom4_Layout 1 11.09.18 10:29 Page 95

ТАБЛИЦА 3. Стоимость лечения нежелательных явлений на 1 больного с учетом вероятности их возникновения, руб.

Нежелательные явления	Этанерцепт	Адалимумаб	Инфликсимаб	Устекинумаб	Секукинумаб	Апремиласт
Серьезные инфекции	30 970,79	41 827,61	52 324,49	17 794,04	9 293,62	7 319,08
Злокачественные новообразования	338,60	338,60	338,60	338,60	338,60	74,64
МАСЕ	297,26	297,26	279,77	244,80	367,20	4,37
ИТОГО	31 606,64	42 463,47	52 942,86	18 377,43	9 999,42	7 398,09

Примечания: МАСЕ – основные сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть); НЯ – нежелательные явления.

ТАБЛИЦА 4. Прямые затраты (руб.) в расчете на 3 года моделирования на 1 пациента

Схема терапии	Этанерцепт	Адалимумаб	Инфликсимаб	Инфликсимаб биоаналог	Устекинумаб	Секукинумаб	Апремиласт
Затраты на 1 пациента за 3 года	2 685 087	3 082 637	2 964 248	2 715 389	3 404 441	3 271 009	2 991 373

фам МГФОМС за 2017 г. (табл. 3) [35].

Анализ прямых медицинских затрат. Как было указано ранее, в модели анализируются затраты на “схемы терапии”. Внутри схемы возможен переход на лечение другим препаратом с учетом эффективности терапии и ее длительности по данным регистров пациентов. Общая продолжительность терапии составляет три года. Вероятность перевода на другой ГИБП (2-я и 3-я линия) внутри каждой схемы терапии была рассчитана на основе регистров. При этом учитывали стоимость препаратов (табл. 1), необходимое количество препаратов 2-й и 3-й линии, среднюю продолжительность лечения ГИБП до его смены/отмены по той или иной причине. В качестве препарата 2-й линии терапии для этанерцепта, адалимумаба и инфликсимаба был выбран устекинумаб, обладающий другим механизмом дей ствия, для секукинумаба и устекинумаба – инфликсимаб, для апремиласта – устекинумаб. При неэффективности 2-й линии терапии пациентов переводили на препарат 3-й линии, который также подбирали с учетом механизма действия. Модель учитывала количество больных, оставшихся на 1-й линии терапии и закончивших 3-летний период лечения (временной горизонт в данной модели), количество больных, получавших препараты 2-й и 3-й линии, а также количество посещений дневного стационара для внутривенного введения препарата или амбулаторно-поликлинического учреждения для подкожного введения ГИБП, стоимость лечения НЯ (табл. 3).

Результаты расчета прямых медицинских затрат за 3 года терапии показали, что наименьшими затратами характеризуется схема терапии, начинающаяся с этанерцепта, – 2 685 087 руб. Затраты на каждую схему терапии приведены в табл. 4.

Анализ “затраты-эффективность”. Анализ “затраты-эффективность” основывался на 3-летней стоимости каждой схемы терапии (табл. 4) и эффективности препарата, с которого начинается лечение в каждой из рассматриваемых схем, с учетом дисконтирования (табл. 2). Результаты анализа (табл. 5) показали, что у больных со среднетяжелым и тяжелым псориазом наиболее экономически целесообразной является схема терапии, которую начинают с секукинумаба. Коэффициент “затраты-эффективность” для этой схемы составил 4 849 388 руб. при 3-летнем горизонте моделирования и 1 616 463 руб. при однолетнем, что является минимальным значением по сравнению со всеми остальными схемами. За ней следовала схема терапии, начинающаяся с биоаналога инфликсимаба – 5 213 881 руб. за 3 года и 1 737 960 руб. за 1 год. Таким образом, схема терапии, начинающаяся с секукинумаба, потребует наименьших затрат на одного пациента, достигшего PASI 90.

Анализ чувствительности. В настоящем исследовании был проведен однофакторный анализ чувствительности, который продемонстрировал устойчивость полученных результатов при снижении цен на препараты сравнения до 5% (кроме секукинумаба, обладающего наилучшим коэффициентом “затраты-эффективность”).

Обсуждение

Следует отметить, что до настоящего момента в специализированных российских журналах не публиковались результаты фармакоэкономических исследований, принимающие во внимание не только клиническую эффективность современных препаратов для лечения псориаза, но и длительность их применения, основанную на данных реальной клинической практики. Кроме

ТАБЛИЦА 5. Дисконтированные результаты расчета модели течения обыкновенного псориаза в расчете на 1 пациента

Показатели	Этанерцепт	Адалимумаб	Инфликсимаб	Инфликсимаб биоаналог	Устекинумаб	Секукинумаб	Апремиласт
Дисконтированные затраты за 3 года, руб.	2 319 479	2 662 898	2 560 629	2 345 655	2 940 884	2 825 621	2 584 060
Эффективность, PASI 90	0,2778	0,3363	0,4499	0,4499	0,4590	0,5827	0,1887
“Затраты-эффективность”, руб. (3 года терапии)	8 350 398	7 919 306	5 691 721	5 213 881	6 406 744	4 849 388	13 696 762
“Затраты-эффективность”, руб. (1 год терапии)	2 783 466	2 639 769	1 897 240	1 737 960	2 135 581	1 616 463	4 565 587

econom4_Layout 1 11.09.18 10:29 Page 96

того, в данной статье впервые для этой нозологии проанализировано не лечение одним препаратом в течение горизонта моделирования, а разработана концепция "схемы терапии", предполагающая оценку затрат не только на препарат, с которого начинали лечение (1-я линия), но и препараты 2-й и 3-й линий, назначавшиеся в случае неэффективности предшествующего лечения. Помимо расходов на препараты учитывали и затраты на их введение, посещение специалистов и терапию НЯ.

В ходе сравнительного клинико-экономический анализа применения различных ГИБП и апремиласта в российской клинической практике для лечения больных обыкновенным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени в рамках программы государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи были получены следующие результаты:

- Анализ прямых медицинских затрат показал, что наименьшей общей стоимостью 3-летнего лечения в расчете на одного пациента обладает схема терапии, начинающейся с этанерцепта – 2 319 479 руб.
- Наименьшим показателем "затраты-эффективность" в расчете на одного пациента с достигнутым эффектом (PASI 90) характеризовалась схема терапии, начинающейся с секукинумаба. Соотношение "затраты-эффективность" для это схемы составляет 4 849 388 руб. за 3 года терапии и 1 616 463 руб. за 1 год. За ней следует схема терапии, начинающейся с биоаналога инфликсимаба (1 737 960 руб. за 1 год терапии).
- Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость полученных результатов при снижении цен на препараты сравнения до 5%.

Ограничения исследования

В данный фармакоэкономический анализ вошли как оригинальные ГИБП, так и биоаналог оригинального инфликсимаба, эффективность которого не изучалась в рандомизированных клинических исследования при обыкновенном псориазе. Соответственно, было сделано допущение о его аналогичной эффективности оригинальному инфликсимабу, что ограничивает результаты данного исследования.

Модель рассчитана на основе мета-анализа зарубежных рандомизированных клинических исследований и регистра пациентов. Эффективность препаратов в реальной российской клинической практике может отличаться.

Заключение

Таким образом, в настоящее время с учетом зарегистрированных в государственном реестре предельных отпускных цен наиболее рациональным с клинико-экономической точки зрения препаратом для инициации лечения псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у пациентов с неэффективностью базовой системной терапии является секукинумаб.

1012998/HEOR/A4/09.18/8000

Статья опубликована по заказу и при финансовой поддержке ООО "Новартис Фарма" (Россия) в соответствии с внутренними политиками ООО "Новартис Фарма" и действующим законодательством Российской Федерации. Согласно договоренности с ООО "Новартис Фарма" авторам статьи не следовало иметь никаких относящихся к данной статье договоренностей или финансовых соглашений с любыми третьими лицами, статья подлежала написанию без посторонней помощи со стороны любых третьих лиц.

1. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазом. Москва 2015. [Электронный ресурс] http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/866.
2. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol 1985;13:450–6.
3. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Identification and Management of Psoriasis and Associated ComorbidiTy (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. J Invest Dermatol 2013;133(2):377-85.
4. Gibbs S. Skin disease and socioeconomic conditions in rural Africa: Tanzania. Int J Dermatol 1996;35(9):633–9.
5. Danielsen K, Olsen AO, Wilsgaard T, Furberg AS. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30–year follow-up of a population–based cohort. Br J Dermatol 2013;168:1303–10.
6. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017;31(2):205.
7. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease Study 2010: Results by Cause 1990–2010. Seattle: IHME; 2012.
8. Smith AE, Kassab JY, Rowland Payne CM, Beer WE. Bimodality in age of onset of psoriasis, in both patients and their relatives. Dermatology 1993;186:181–6.
9. Ferrandiz C, Pujol RM, Garcia-Patos V, et al. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. J Am Acad Dermatol 2002;46: 867–73.
10. National Psoriasis Foundation. National Psoriasis Foundation Benchmark Survey on psoriasis and psoriatic arthritis. Summary of top-line results 2002.
11. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Организация оказания медицинской помощи по профилю "дерматовенерология" в Российской Федерации. Динамика заболеваемости инфекциями, передаваемыми половым путем, болезнями кожи и подкожной клетчатки, 2013-2015 гг. Вестн дерматол венерол 2016;3:16-32.
12. Знаменская Л.Ф., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В., Минеева А.А. Заболеваемость и распространенность псориаза в Российской Федерации. Вестник дерматол венерол 2012;5:20-9.
13. Мишина О.С., Дворников А.С., Донцова Е.В. Анализ заболеваемости псориазом и псориатическим артритом в Российской Федерации за 2009-2011 гг. Доктор Ру 2013;4:52-5.
14. Хобейш М.М. Рекомендации по терапии больных псориазом генно-инженерными биологическими препаратами. СПб., 2012, 92с.
15. Global report on psoriasis. World Health Organization, 2016.
16. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф. и др. Индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) в оценке клинических проявлений псориаза. Вестник дерматол венерол 2016;4:33-8.
17. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. Update 2015. Short version. EDF in cooperation with EADV and IPC. JEADV 2015;29:2277–94.
18. Бакулев А.Л. Стратегия "лечение до достижения цели" при псориазе. Актуальные вопросы устойчивости к биологической терапии. Вестник дерматол венерол 2016;5:32-8.
19. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. J Am Acad Dermatol 2011;65:137-74.
20. Papp KA, Tyring S, Lahfa M. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. Br J Dermatol 2005;152(6):1304–12.
21. Papp K, Langley R, Lebwohl M, et al; PHOENIX 2 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet 2008;371(9625):1675–84.
22. Menter A, Tyring S, Gordon K. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. J Am Acad Dermatol 2008; 58(1):106–15.
23. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis - results of two phase 3 trials; for the ERASURE and FIXTURE Study Groups. N Engl J Med 2014;371:326-38.
24. Choy EHS, Gladman DD, Sasso EH. Efficacy of adalimumab by disease duration in psoriatic arthritis: Subanalysis of ADEPT. J Am Acad Dermatol 2007;56(Suppl February 2007):AB186. abstract P2748.
25. Reich K, Nestle FO, Kim P, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. Lancet 2005;366:1367-74.
26. Blauvelt A, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. J Amer Acad Dermatol 2017;76:60-9.
27. Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. J Europ Acad Dermatol Venereol 2015;29(4):645-8.
28. Соколовский Е.В., Круглова Л.С., Понич Е.С. "Болевые" точки системной

econom4_Layout 1 11.09.18 10:29 Page 97

терапии биологическими препаратами при псориазе. Российский журнал кожных и венерических болезней 2015;18(6):32-8.
29. Гущина Ю.Ш., Зырянов С.К., Орлихина И.А. Клинические и фармакоэкономические аспекты изменения анти-ФНО терапии по немедицинским причинам. Качественная клиническая практика 2017;2:35-42.
30. Mrowietz U, de Jong EM, Kragballe K, et al. A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venerol 2013;168(4):825–36.
31. Puig L, Dauden E, Carrascosa JM. Commentary on European and British guidelines for the treatment of psoriasis. Actas Dermosifiliogr 2010;24(12):1458–67.
32. Методические рекомендации по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ "ЦЭККМП" Минздрава России от 23 декабря 2016 г. № 145-од URL: http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/ (дата обращения: 30.03.2018).
33. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2009;4:10-3.
34. Государственный реестр предельных отпускных цен (дата обращения: 30.03.2018). https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx.
35. Постановление Правительства Москвы от 23 декабря 2016 г. №935-ПП "О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов".
36. Lucka TC, Pathirana D, Sammain A, et al. Efficacy of systemic therapies for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of long-term treatment. J Eur Acad Dermatol Venereol 2012;26:1331–44.
37. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and safety of systemic long-term treatments for moderate-to-severe psoriasis: A systematic review and meta-analysis. J Invest Dermatol 2015;135(11):2641-8.
38. Puig L, López A, Vilarrasa E, Garcia I. Efficacy of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with different time points. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014;28(12):1633-53.
39. Schmitt J, Rosumeck S, Thomaschewski G, et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Dermatol 2014;170:274–303.
40. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017;12:CD011535.
41. Каратеев Д.Е. Факторы, определяющие длительный успех терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2015;9(3):54–60.
42. Лыткина К.А., Зянгиров Р.Р. Безопасность биологических препаратов у пациентов с псориазом и псориатическим артритом: анализ данных регистров пациентов. РМЖ 2016;22:1511-6.
43. Papp KA, Strober B, Augustin M, et al. PSOLAR: design, utility and preliminary results of a prospective, international, disease-based registry of patients with psoriasis who are receiving, or are candidates for, conventional systemic treatments or biologic agents. J Drugs Dermatol 2012;11(10):1210–7.
44. Menter A, et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). JEADV 2016;30:1148–58.
45. Georgakopoulos JR, Ighani A, Phung M, Yeung J. Drug survival of secukinumab in real-world plaque psoriasis patients: a 52-week, multicenter, retrospective study. J Amer Acad Dermatol 2018;78(5):1019-20.
46. Vujic I, Herman R, Sanlorenzo M, et al. Apremilast in psoriasis - a prospective real-world study. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018;32(2):254-9.
47. Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol 2018;178:509–19.
48. Crowley J, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled safety analysis for ≥156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). J Amer Acad Dermatol 2017;77(2):310-7.
49. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis. Results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). JAMA Dermatol 2015;151(9):961-9.
50. van de Kerkhof PC, Griffiths CE, Reich K, et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol 2016;75(1):83-98.
51. Fiorentino D, et al. Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. J Am Acad Dermatol 2017;77:845-54.
52. Gottlieb AB, Bissonnette R, Kerdel F, et al. Major adverse cardiovascular events in the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry Study (PSOLAR): Current status of observations. J Amer Acad Dermatol 2015;72(5, suppl. 1):AB240.

Pharmacoeconomic evaluation of treatment options for patients with moderate to severe psoriasis and resistance to basic systemic therapy

S.K. Zyryanov, A.E. Cheberda, D.Yu. Belousov

Aim. Pharmacoeconomic analysis of the biological agents and apremilast for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis from the Russian health care system perspective.

Material and methods. The "decision tree" model was constructed to estimate treatment outcomes and costs according to the therapy regimens. Each regimen started with one of the compared drugs for the treatment of psoriasis (first line). Inside each regimen, a switch to the second and third line drugs was modelled. The medicines for the second and third lines of treatment were chosen in accordance with the practice described in the publications. We compared etanercept, adalimumab, infliximab (original and biosimilar), ustekinumab, secukinumab, and apremilast. The duration of treatment with each drug was based on the data from the international registries, while effectiveness of therapy was evaluated using meta-analysis. The modeling horizon was three years and allowed to compare the costs for each regimen taking into account the duration of treatment with each drug in the real-life clinical practice. The cost-effectiveness analysis and the sensitivity analysis were conducted.

Results. The regiment of treatment starting with etanercept was associated with the lowest costs for 3-year therapy per patient, while the regimen of treatment starting with secukinumab had the best "cost-effectiveness" ratio. The sensitivity analysis demonstrated the stability of the results obtained with a reduction in the prices of comparator products up to 5%.

Conclusion. From the Russian healthcare perspective, secukinumab is the most rational drug for the initial therapy of moderate to severe psoriasis in patients who do not respond to standard systemic therapy.

Key words. *Psoriasis, pharmacoeconomics, cost-effectiveness analysis, etanercept, adalimumab, infliximab, ustekinumab, secukinumab, apremilast.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (4), 91-97.

econom4_Layout 1 11.09.18 10:29 Page 98

Клинико-экономическая оценка подходов к лечению болезней, связанных с дефицитом лизосомной кислой липазы

А.С. Колбин[1,2], И.А. Вилюм[1,2], М.А. Проскурин[2], Ю.Е. Балыкина[2]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
[2] Санкт-Петербургский государственный университет

Цель. Клинико-экономическая оценка применения себелипазы альфа для лечения заболеваний, связанных с дефицитом лизосомной кислой липазы (ЛКЛ) в России.

Материал и методы. Проводили анализ стоимости болезни для пациентов с болезнью накопления эфиров холестерина (БНЭХ) и анализ "затраты-эффективность" для пациентов с болезнью Вольмана (БВ). Оценивали два терапевтических подхода: применение себелипазы альфа и стандартная симптоматическая терапия (ССТ). В анализ включали прямые и непрямые затраты.

Результаты. Без патогенетической терапии затраты на лечение одного пациента с БНЭХ в год достигают 5 239 277 руб., а общие затраты на лечение всех зарегистрированных в России пациентов с дефицитом ЛКЛ (n=38) — 199 092 526 руб. в год. При горизонте моделирования 1 год для наиболее тяжелой формы дефицита ЛКЛ — БВ суммарные затраты при лечении себелипазой альфа (9 040 879 руб.) значительно превышали таковые при ССТ (4 625 810 руб.). В группе себелипазы альфа непрямые затраты и затраты в терминальной стадии заболевания были ниже таковых в группе ССТ. Стратегия применения себелипазы альфа обладала большей эффективностью по сравнению со стратегией ССТ, являясь при этом и более затратной альтернативой. Коэффициент эффективности затрат был ниже для стратегии себелипазы альфа.

Заключение. На ведение больных с дефицитом ЛКЛ при использовании ССТ из бюджета здравоохранения может быть затрачено до 199 млн рублей в год. Применение себелипазы альфа для рассмотренных возрастных категорий пациентов с дефицитом ЛКЛ отличается большей эффективностью затрат по сравнению со ССТ.

Ключевые слова. *Дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь Вольмана, болезнь накопления эфиров холестерина, ферментозаместительная терапия, себелипаза альфа, анализ затраты-эффективность, оценка стоимости болезни.*

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (4), 98-104.

Дефицит лизосомной кислой липазы (ЛКЛ) — это наследственное, аутосомно-рецессивное, прогрессирующее заболевание, характеризующееся внутрилизосомным накоплением липидов (триглицеридов и эфиров холестерина) в жизненно важных органах, в частности в печени, селезенке, кишечнике, надпочечниках, кровеносных сосудах [1], и обусловленное дефектом гена LIPA, который встречается у людей любого возраста и приводит к заметному снижению или потере активности ЛКЛ [2-4]. Выделяют два клинических фенотипа заболевания [5]: болезнь Вольмана (БВ) — быстро прогрессирующая форма дефицита ЛКЛ, начинающаяся в младенческом возрасте, и болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХ), которая характеризуется более медленным прогрессированием и проявляется в старшем возрасте. Распространенность дефицита ЛКЛ у детей и взрослых в мире составляет 3,36 на 1 млн населения [6-8], а в России предполагаемая распространенность дефицита фермента — 1 на 100000 [8].

БВ — это редкий фульминантный подтип заболевания, при котором активность ЛКЛ не определяется или составляет менее 1%, что приводит к массивному накоплению эфиров холестерина и триглицеридов преимущественно в печени, селезенке, надпочечниках, костном мозге, лимфатических узлах и макрофагах по всему организму, особенно в ворсинках кишечника. Возраст, в котором проявляется БНЭХ, отличается и зависит от остаточной активности ЛКЛ [4,9-11]. Прогрессирующее накопление эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах вызывает поражение печени, повышение сывороточной активности аминотрансфераз и уровней холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов при нормальном или низком уровне холестерина липопротеинов высокой плотности (гиперлипопротеинемия IIb типа). Преждевременная смерть наступает вследствие печеночной недостаточности или ускоренного развития атеросклероза, связанного с гиперлипидемией [12,13].

Клинические проявления дефицита ЛКЛ включают мальабсорбцию, замедленный рост и развитие ребенка, быстрое прогрессирование фиброза печени, нарушение функции селезенки, кишечника, надпочечников, ускоренное развитие атеросклероза и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний как у детей, так и у взрослых [2—4,13-16]. У детей раннего возраста с дефицитом ЛКЛ смертность в течение 12 мес составляет 100% (медиана выживаемости — 3,7 мес) [2—4,9,17,18].

У большинства пациентов с дефицитом ЛКЛ наблюдают поражение более одной системы органов, в част-

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

ности раннее и быстрое развитие атеросклероза, который может осложниться инсультом или инфарктом миокарда [19]. У 99% больных отмечают поражение печени, включая жировую дистрофию, прогрессирующий фиброз и цирроз. Спленомегалия и гиперспленизм сопровождаются тромбоцитопенией и анемией, требующих терапевтической коррекции (22%). Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта включают боли в животе, мальабсорбцию, желудочно-кишечные кровотечения, нарушения функции желчного пузыря, тошноту, рвоту и диарею [6,7,21-29]. Фиброз и/или цирроз печени развиваются у 64,5% детей и взрослых с дефицитом ЛКЛ [30]. Для сравнения, только у 20% пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в течение 20 лет наблюдается прогрессирование болезни печени до стадии цирроза [31]. Печеночная недостаточность приводит к смерти пациентов в раннем возрасте: 50% случаев смерти отмечают в возрасте до 21 года [2].

Пациенты с дефицитом ЛКЛ нуждаются в пожизненной ферментозаместительной терапии рекомбинантным ферментом – себелипазой альфа [5], которая приводит к снижению содержания жира в ткани печени и нормализации сывороточной активности аминотрансфераз, восстановлению метаболизма эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах, улучшению роста и развития ребенка в результате улучшения всасывания питательных веществ в кишечнике [32]. Себелипаза альфа одобрена для применения в 38 странах мира [33], включая Российскую Федерацию (РФ) с конца 2017 г. [34]. Себелипазе альфа был присвоен статус орфанного препарата в США в 2010 г. и в Европейском Союзе в 2015 г. [33,35]. В РФ дефицит ЛКЛ не входит в перечень 24 орфанных заболеваний [36]. Кроме того, себелипаза альфа не входит в список ЖВНЛП и не применяется в рамках Программы госгарантий оказания бесплатной медицинской помощи гражданам [37]. Для большинства пациентов основным подходом к лечению остается стандартная симптоматическая терапия, которая направлена в первую очередь на профилактику цирроза печени. Для коррекции липидного профиля и снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний возможно применение диеты и статинов. При нарушении всасывания и задержке развития необходима консультация диетолога с подбором парентерального питания [5]. Пациенты с БВ нуждаются в круглосуточном наблюдении в специализированных многопрофильных центрах и в симптоматической терапии, включающей специальную диету, парентеральное питание, антибиотики, глюкокортикостероиды [5]. При ухудшении состояния и развитии терминального состояния их переводят в реанимационное отделение. Следует отметить, что у 66% пациентов любого возраста с дефицитом ЛКЛ имеется высокий риск развития терминального поражения печени, требующего трансплантации органа [38]. По данным литературы, до 29% детей нуждаются в трансплантации костного мозга. Однако трансплантация характеризуется ограниченной эффективностью в связи с системной природой заболевания, высоким риском осложнений и проблемой приживления трансплантата. Наряду с клинико-эпидемиологическими данными о заболевании крайне важны анализ социально-экономического бремени рассматриваемой нозологии и клинико-экономическая оценка подходов к ее лечению.

Целью исследования была клинико-экономическая оценка применения себелипазы альфа для лечения заболеваний, связанных с дефицитом ЛКЛ в РФ.

Материал и методы

Анализ стоимости болезни и анализ “затраты-эффективность” проводили с позиции общества при использовании отраслевых стандартов “Клинико-экономические исследования” [39] и рекомендаций ведущих экспертов в данной области [40-43].

Для пациентов с БНЭХ проводили анализ стоимости болезни, так как экономические последствия рассматриваемых нозологий представляют собой издержки общества, государства и отдельных их субъектов [44-46]. Это определяет необходимость оценки суммарного ущерба с целью определения наиболее проблемных областей, вложения в которые приведут к наибольшему сокращению бремени болезни и дадут максимальный экономический эффект. Кроме того, отсутствие прямых сравнительных клинических исследований себелипазы альфа препятствует применению других видов клинико-экономического анализа. Для пациентов с БВ проводили анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis – CEA) с расчетом соответствующего коэффициента (cost-effectiveness ratio – CER).

При определении бремени болезни использовали эпидемиологический подход, основанный на заболеваемости (incidence-based), когда рассматриваются последствия, связанные с новыми случаями заболеваний, и измеряются издержки всех зарегистрированных в рассматриваемом году случаев от момента возникновения до завершения. Оценивали прямые затраты на одного пациента с БНЭХ в возрасте от 2 лет, получающего стандартную симптоматическую терапию, с последующей экстраполяцией данных на всю популяцию. Сегментация популяции выполнена в соответствии с данными литературы [21]. В качестве косвенных (непрямых) затрат в исследование была включена стоимость жизни ребенка – моральный ущерб родителей.

Перечень прямых затрат (ПЗ): стоимость диагностических лабораторных и инструментальных методов исследования; стоимость симптоматической и поддерживающей терапии; стоимость лечения неотложных состояний и осложнений; стоимость оказания медицинской помощи в терминальном состоянии; стоимость терапии себелипазой альфа, включая сопроводительную терапию и нежелательные явления (НЯ). Затраты на лечение оценивали на основании данных “ФАРМ-ИНДЕКС – Российский Фар - ма цевтический Портал” [47], Государственного реестра предельных отпускных цен [34], Постановления Прави - тельства РФ от 08.12.2017 N 1492 “О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов” [37], Генерального тарифного соглашения на 2018 г. (ГТС) [48] и других источников [49].

Эффективность лечения для проведения CEA. Показателем эффективности была принята медиана общей выживаемости. При этом было сделано допущение: для стратегии себелипазы альфа пациенты, продолжавшие получать лекарственный препарат, оставались живыми, однако для расчета CER смерть 50% пациентов считалась медианой выживаемости.

На первом этапе анализа были построены модели оказания помощи пациентам с дефицитом ЛКЛ.

Модель пациента № 1 – пациенты в возрасте старше 2 лет с БНЭХ (стоимость болезни). Модель пациента сформи-

econom4_Layout 1 11.09.18 10:29 Page 100

ТАБЛИЦА 1. Стоимость ведения пациента с помощью стандартной симптоматической терапии

Виды медицинской помощи	Вероятность, %	Моделируемая стоимость, руб.	Средневзвешенная стоимость, руб.
Комплексное обследование в условиях стационара 4 раза в год, КСГ "Другие болезни печени"	100,0	204 899,20	204 899,20
Поддерживающая терапия в условиях стационара (компенсирующее лечение, подбор медикаментозной терапии), КСГ "Хронический гепатит. Цирроз печени", 4 раза в год	100,0	378 071,20	378 071,20
Ведение пациентов с циррозом печени, включая методы применения альбуминового диализа, не менее 4 раз в год по тарифу "Поликомпонентное лечение болезни Крона, неспецифического язвенного колита, гликогеновой болезни, фармакорезистентных хронических вирусных гепатитов, аутоиммунного гепатита, цирроза печени с применением химиотерапевтических, генно-инженерных биологических лекарственных препаратов и методов экстракорпоральной детоксикации"	100,0	609 800,00	609 800,00

Примечание: БНЭХ – болезнь накопления эфиров холестерина; КСГ – клинико-статистическая группа

ТАБЛИЦА 2. Стоимость лечения основного заболевания с помощью стандартной симптоматической терапии с учетом вероятности развития состояний и предоставления медицинской помощи

Виды медицинской помощи	Вероятность, %	Моделируемая стоимость, руб.	Средневзвешенная стоимость, руб.
Трансплантация печени с наблюдением в посттрансплантационном периоде	66,0	1 729 278,71	1 141 323,95
Аллогенная трансплантация костного мозга с наблюдением в пострансплантационном периоде	29,9	6 413 848,00	1 917 740,55
Сочетание трансплантации печени и трансплантации костного мозга	2,9	8 143 126,71	236 150,67

рована на основе эпидемиологических данных. Стоимость ведения пациентов в течение 12 мес включала в себя следующие категории затрат: собственно ведение пациента (для всех больных); лечение основного заболевания возможными терапевтическими подходами с учетом вероятности их применения; затраты на лечение осложнений и неотложных состояний с учетом их вероятности.

Стоимость стандартной симптоматической терапии была смоделирована на основании рекомендаций (табл. 1-3) [5]. Предпо лагалось, что пациенту требовалось обследование в стационаре 4 раза в год (КСГ "Другие болезни печени"; стоимость 51 224,80 руб.). Подбор поддерживающего паллиативного лечения осуществлялся в условиях стационара (КСГ "Хронический гепатит. Цирроз печени", 4 раза в год, стоимость 94 517,80 руб.). Кроме того, учитывая наличие у больных печеночной недостаточности и необходимость в использовании экстракорпоральных методов детоксикации, предполагалось получение высокотехнологичной медицинской помощи в рамках тарифа "Поликомпонентное лечение болезни Крона, неспецифического язвенного колита, гликогеновой болезни, фармакорезистентных хронических вирусных гепатитов, аутоиммунного гепатита, цирроза печени с применением химиотерапевтических, генно-инженерных биологических лекарственных препаратов и методов экстракорпоральной детоксикации" (стоимость 152 450,00 руб.). Принимая во внимание необходимую частоту проведения детоксикации (1 раз в три дня) и применение других способов поддерживающей терапии, предполагалось использование тарифа с частотой 24 раза в год.

Затраты на лечение основного заболевания включали в себя затраты на трансплантацию печени и аллогенных стволовых клеток, вероятность применения которых определяли на основании исследований с учетом возможности проведения обоих видов трансплантации [20,38].

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы развиваются у 87% детей с БНЭХ [50] и включают в себя инфаркт миокарда, ишемический инсульт и аневризму аорты. Вероятность развития каждого из трех осложнений считали равной 29%. Допускалось, что половина пациентов получают консервативную медицинскую помощь, а половина – оперативную, т.е. вероятность применения каждого из этих подходов составила 14,5%.

ТАБЛИЦА 3. Стоимость ведения пациента с помощью стандартной симптоматической терапии при развитии осложнений и ургентной патологии вследствие естественного развития заболевания

Виды медицинской помощи	Вероятность, %	Моделируемая стоимость, руб.	Средневзвешенная стоимость, руб.
ОНМК, консервативное ведение, КСГ "Закупорка и стеноз прецеребральных артерий. Инфаркт мозга"	14,5	70 148,40	10 171,52
ОНМК, комплексное ведение, тариф "Окклюзии, стенозы, эмболии и тромбозы интракраниальных отделов церебральных артерий. Ишемия головного мозга как последствие цереброваскулярных болезней"	14,5	1 014 270,00	147 069,15
Реабилитация последствия ОНМК, КСГ "РЕАБ Состояние и последствия травм и заболеваний ЦНС с применением роботизированной механотерапии"	29,0	151 485,30	43 930,74
ОИМ, консервативное ведение	14,5	35 761,60	5 185,43
ОИМ, комплексное ведение	14,5	229 920,00	33 338,40
Реабилитация после перенесенного ОИМ	29,0	74 043,90	21 472,73
Аневризма аорты, хирургическое ведение	29,0	294 930,00	85 529,70
РЕАБ Состояние после оперативного вмешательства на сердце, сосудах и клапанном аппарате с сопутствующей полиморбидной патологией	29,0	294 930,00	85 529,70
Портальная гипертензия	43,5	113 177,50	49 232,21
Желудочно-кишечные кровотечения	43,5	48 674,40	21 173,36
Септическое осложнение, КСГ "Сепсис тяжелый (SOFA ≥4) для реанимации"	25,0	994 635,00	248 658,75

Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; КСГ – клинико-статистическая группа; ЦНС – центральная нервная система; ОИМ – острый инфаркт миокарда

econom4_Layout 1 11.09.18 10:29 Page 101

ТАБЛИЦА 4. Стоимость оказания медицинской помощи больным с нежелательными явлениями (НЯ)

НЯ	Вероятность развития, %	Стоимость, руб.
Все НЯ	86	-
Головная боль	28	3 833,30
Лихорадка	19	2 028,30
Диарея	17	3 003,60
Орофарингеальные боли	17	2 100,60
Инфекции верхних дыхательных путей	17	1 356,30
Носовое кровотечение	11	704,10
Назофарингит	11	1 894,60
Абдоминальные боли	8	2 162,40
Астения	8	3 833,30
Запоры	8	3 003,60
Кашель	8	1 864,90
Тошнота	8	3 003,60
Рвота	8	3 003,60
Серьезные НЯ	8	29 910,70

К осложнениям со стороны желудочно-кишечного тракта, развивающимся у 87% детей с БНЭХ [50], относятся портальная гипертензия и желудочно-кишечные кровотечения. Соответственно, вероятность развития каждого из них считали равной 43,5%. Стоимость лечения больных определения на основании соответствующих КСГ на 2018 г. [48].

У 25% детей предполагалось развитие септических осложнений с оказанием медицинской помощи по тарифу КСГ “Сепсис тяжелый (SOFA≥4) для реанимации”.

Модель пациента №2 – пациенты с БВ (анализ эффективности затрат). Модель начинали с выбора терапевтического подхода: себелипаза альфа в дозе 1 мг/кг/нед в возрасте до 6 месяцев и 1 мг/кг один раз в 2 недели в возрасте старше 6 месяцев или стандартная симптоматическая терапия, которая предполагала паллиативную терапию для пациентов с печеночной недостаточностью, круглосуточное наблюдение и пребывание в медицинском учреждении [5]. Конечным состоянием цикла Маркова считали смерть пациента. Длительность цикла – 1 мес, максимальный горизонт моделирования – 12 мес.

Критерием эффективности считали общую выживаемость, медиана которой в клиническом исследовании при применении себелипазы альфа составила 14,8 мес, а при стандартной симптоматической терапии – 3,4 мес [51]. При моделирования смертности пациентов были построены таблицы состояния модели в цикле Маркова в зависимости от времени.

Стоимость лечения себелипазой альфа основного заболевания включала в себя затраты на терапию лекарственным препаратом (из расчета 1 флакон на одно введение), стоимость пребывания в дневном стационаре в дни его введения, средние затраты на консультативную медицинскую помощь. В клиническом исследовании большинство пациентов были в возрасте старше 6 мес, а лечение начинали в разном возрасте, поэтому был выбран усредненный режим дозирования для всех пациентов – 1 мг/кг каждые 2 недели. Планируемая стоимость флакона себелипазы альфа при включении в список ЖВНЛП равна 430 000 руб. Таким образом, стоимость терапии в месяц составит 860 000,00 руб., в год – 10 320 000,00 руб. На каждое введение предполагалось пребывание в дневном стационаре в течение одних суток (2153,10 руб.; досуточный тариф по КСН “Синдром нарушения всасывания у детей до трех лет”) [48]. Вероятность развития НЯ и стоимость оказания медицинской помощи представлены в табл. 4. В клиническом исследовании НЯ были в основном нетяжелыми (менее 3 степени), что позволило допустить оказание медицинской помощи в амбулаторных условиях, однако для серьезных НЯ предусматривалось стационарное лечение [52].

Стоимость оказания медицинской помощи больным с БВ при стандартной симптоматической терапии включала в себя затраты на терапию в условиях стационара с круглосуточным наблюдением (13 158,70 руб. в сутки) [48]. Стоимость ведения пациента в течение 12 месяцев составляет 4 802 925,50 руб.

Затраты в терминальной стадии заболевания. Одна из основных причин смерти пациентов с БВ – перитонит с развитием тяжелого септического состояния [2,51]. Такие пациенты должны находиться в отделении интенсивной терапии [5]. Затраты на медицинскую помощь оценены в соответствии с тарифом на законченный случай лечения детей в стационаре “Сепсис тяжелый (SOFA≥4) для реанимации” (994 635,00 руб.).

Непрямые затраты. Без патогенетической терапии БВ неминуемо приводит к гибели ребенка. Один из родителей не работает вследствие пребывания с больным ребенком, поэтому можно было бы оценить непрямые затраты, связанные с нетрудоспособностью родителя. Однако возраст детей (до 1 года) относится к периоду декретного возраста и отпуска по уходу за ребенком, поэтому данный способ оценки непрямых затрат был отвергнут. Уровень страданий и значимость потери ребенка для семьи оценивали на основании судебной практики, посвященной рассмотрению дел о компенсации морального вреда родственникам умерших больных (непрямые неосязаемые затраты). Использовали среднее значение денежной компенсации по трем гражданско-правовым делам [52]: в декабре 2014 г. компенсация за смерть двухлетней девочки, которая скончалась в больнице Сургута по вине педиатра, составила 3 млн руб.; в ноябре 2014 г. Камчатский краевой суд обязал выплатить городскую больницу № 2, в которой не была вовремя выявлена патологию у роженицы, – 2,1 млн руб.; в мае 2012 г. Саратовский областной суд взыскал 1 млн руб. с клинической больницы № 8 в пользу мужчины, чья жена погибла при родах. Суд также присудил матери погибшей 800 тыс. руб. Расчетная средняя стоимость компенсаций при потере ребенка вследствие болезни составила 2 033 333,33 руб.

Результаты

Модель пациента №1 – пациенты в возрасте старше 2 лет с БНЭХ. При горизонте моделирования 1 год затраты при применении стандартной симптоматической терапии составили 5 239 277 руб. (рис. 1). В их структуре преобладали (63%) затраты на лечение основного заболевания, включая стоимость трансплантация печени и аллогенной трансплантации костного мозга. Доли затрат на ведение пациента и лечение осложнений и неотложных состояний равнялись 23% и 14% от общих затрат, соответственно. Результаты оценки суммарного экономического бремени БНЭХ с определенной сегментацией популяции свидетельствуют о значимом уровне затрат на одного пациента в год в случае отсутствия патогенетической терапии. Таким образом, необходимо оценить экономическую целесообразность патогенетической терапии себелипазой альфа у пациентов с дефицитом ЛКЛ, учитывая тот факт, что ведение таких больных при использовании стандартной симптоматической терапии также сопровождается значительными затратами бюджета здравоохранения. При этом заболевание продолжает прогрессировать и приводит развитию осложнений и смерти.

Модель пациента №2 – пациенты с БВ. При горизонте моделирования 1 год суммарные затраты при применении себелипазы альфа составили 9 040 879 руб. и на 95% превышали таковые при стандартной симптоматической терапии – 4 625 810 руб. (рис. 2). В наибольшей

econom4_Layout 1 11.09.18 10:29 Page 102

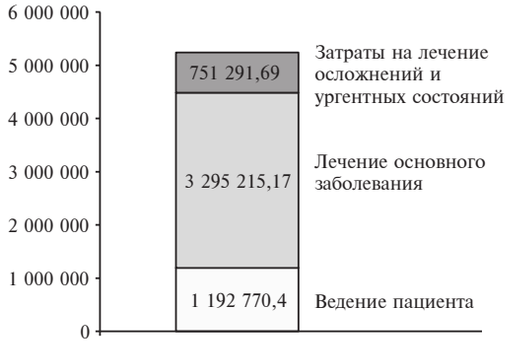

Рис. 1. Суммарные затраты на ведение больного с БНЭХ при использовании стандартной симптоматической терапии в расчете на одного пациента в год (руб.)

степени между двумя стратегиями отличались стоимость лечения основного заболевания, затраты в случае наступления терминальной стадии заболевания, а также непрямые затраты. Следует отметить, что при лечении себелипазой альфа непрямые затраты в расчете на одного пациента (677 777 руб.) были в 3 раза ниже таковых при стандартной симптоматической терапии (2 033 333 руб.). Также в группе себелипазы альфа были ниже затраты в терминальной стадии заболевания (331 545 и 994 635 руб. на одного пациента, соответственно). При применении себелипазы альфа доля затрат на лекарственный препарат достигла 88% в структуре общих затрат, в то время как доля непрямых затрат при использовании двух стратегий составляла 7% и 44%, соответственно (табл. 5).

Применение себелипазы альфа сопровождалось увеличением медианы общей выживаемости с 3,4 до 14,8 мес. С точки зрения соотношения затрат и эффективности стратегия применения себелипазы альфа обладала большей эффективностью по сравнению со стратегией стандартной симптоматической терапии и одновременно была более затратной альтернативой (рис. 3). Значения CER, характеризующего эффективность суммарных общих затрат на терапию одного пациента, для стратегий себелипазы альфа и стандартной симптоматической терапии составили 612 525,66 руб. и 1 360 532,49 руб. соответственно. Таким образом, использование себелипазы альфа характеризовалось большей эффективностью затрат по сравнению со стандартной симптоматической терапией.

С целью проверки результатов анализа в условиях изменения входных параметров был выполнен анализ чувствительности, который подтвердил устойчивость полученных результатов.

Обсуждение

По данным оценки суммарного экономического бремени, без патогенетической терапии затраты на ведение пациента с БНЭХ превышают 5 млн руб. В настоящее время в РФ выявлено 38 пациентов с дефицитом ЛКЛ (по данным регистра проф. Т.В. Стро ковой; клиника ФГБУН “ФИЦ питания и биотехнологии”, Москва). Таким образом, на ведение данных больных при использовании стандартной симптоматической терапии, которая не замедляет прогрессирование заболевания и не предотвращает развитие осложнений, в том числе неотложных и смертельных, из бюджета здравоохранения может уходить более 199 млн руб. в год.

Себелипазу альфа применяют для лечения дефицита ЛКЛ у пациентов любого возраста. Эффективность и благоприятный профиль безопасности себелипазы альфа продемонстрированы в клинических исследованиях [51,52], а ее применение является единственным методом патогенетической терапии дефицита ЛКЛ, улучшающим прогноз и позволяющим пациентам функционировать на уровне здоровых сверстников.

При горизонте моделирования 1 год суммарные затраты при лечении себелипазой альфа у пациентов с БВ, которая представляет собой самую тяжелую форму дефицита ЛКЛ, на 95% превышали таковые при применении стандартной симптоматической терапии, что не позволяет говорить о сравнимом уровне затрат. Однако, необходимо отметить, что лечение себелипазой альфа по сравнению с симптоматической терапией ассоциировалось со значительным снижением непрямых затрат и затрат в терминальной стадии.

Стратегия применения себелипазы альфа обладала большей эффективностью по сравнению со стратегией стандартной симптоматической терапии и одновремен-

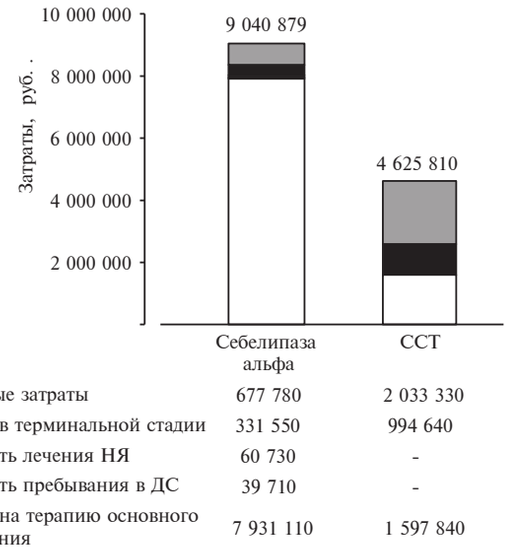

Рис. 2. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчете на одного пациента в год.

ТАБЛИЦА 5. Распределение (%) затрат на терапию при горизонте моделирования 12 мес

Затраты	Себелипаза альфа	ССТ
Лечение основного заболевания	88	35
Пребывания в дневном стационаре	0	0
Лечение НЯ	1	0
Затраты в терминальной стадии	4	21
Непрямые затраты	7	44

Примечание: ССТ - стандартная симптоматическая терапия

econom4_Layout 1 11.09.18 10:29 Page 103

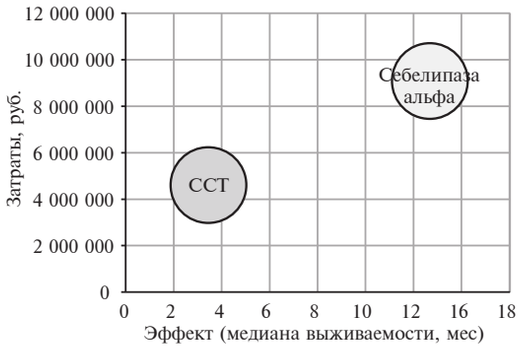

Рис. 9. Соотношение затрат и эффективности (медиана общей выживаемости, мес.)

но была более затратной альтернативой. Значение CER, характеризующего эффективность суммарных затрат на терапию одного пациента, было ниже для стратегии себелипазы альфа, что говорит о большей эффективности затрат при использовании этого препарата. Расчет инкрементального показателя ICER (*incremental cost-effectiveness ratio*), который позволяет оценить дополнительные затраты, необходимые для достижения дополнительного эффекта, выполнен не был, так как у данного метода есть целый ряд ограничений. Наиболее значимым является тот факт, что при расчете этого показателя принимаются во внимание только один из критериев эффективности и стоимость его достижения, что оставляет за рамками метода такие аспекты применения медицинской технологии, как полезность, финансирование, необходимое для внедрения данной технологии, а также этические и социальные аспекты. Последние, по мнению экспертов в фармакоэкономике, приобретают первостепенное значение при принятии решений об обеспечении помощью пациентов с редкими заболеваниями [54]. К тому же, принято оценивать ICER относительно “порога готовности общества платить” (порог фармакоэкономической целесообразности, *cost-effectiveness threshold*). Данный показатель в РФ не принят на официальном уровне и остается сугубо экспертным. В связи с этим и ICER является неинформативным и трудно интерпретируемым.

В отношении объема средств, необходимых для внедрения изученной технологии, необходимо отметить, что при использовании стандартной симптоматической терапии из бюджета здравоохранения выделяется более 199 млн руб. в год, что может обеспечить патогенетической терапией до 19 пациентов с БВ в течение 12 месяцев. По данным Федеральной службы государственной статистики, в 2017 году число новорожденных в РФ составило 1 690 307. Учитывая показатели заболеваемости БВ (1 на 130 000 [5]), можно предположить, что в прошлом году появилось до 13 пациентов с данной патологией, которые могли бы быть обеспечены патогенетической терапией.

Таким образом, применение себелипазы альфа у пациентов различного возраста с дефицитом ЛКЛ является ресурсоемким для бюджета здравоохранения, но характеризуется большей эффективностью затрат по сравнению со стандартной симптоматической терапией. Применение себелипазы альфа является жизненно-необходимым и представляет собой единственную терапевтическую опцию для таких больных. Проведение только паллиативной терапии при наличии патогенетического лечения, заведомо понимая последствия для пациентов, в особенности раннего детского возраста, является проблемой морально-этического уровня, требующей отдельного обсуждения. БВ и БНЭХ не включены в Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности [36], хотя по своим характеристикам они соответствуют рассматриваемой категории нозологий.

Среди лекарственных средств, применяемых при редких болезнях накопления, в перечень ЖВНЛП включены такие препараты, как ларонидаза, идурсульфаза, агалсидаза альфа, агалсидаза бета, имиглюцераза, элиглустат, велаглюцераза альфа. Стоимость терапии в год варьируется от 5,9 до 29 млн рублей, в зависимости от возраста и массы тела пациентов [34]. Стоимость терапии лекарственным препаратом, не включенным в указанный перечень, – галсульфазой, применяемой для лечения мукополисахаридоза VI типа, составляет 33 383 000,00 руб. Выпол ненный клинико-экономический анализ демонстрирует сопоставимую стоимость использования себелипазы альфа, что позволяет отнести применение рассматриваемого лекарственного средства при болезнях, связанных с дефицитом ЛКЛ, к экономически допустимым терапевтическим опциям.

Выводы

1. Без патогенетической терапии затраты на ведение пациента с БНЭХ превышают 5 млн рублей в год, а общие затраты бюджета здравоохранения на ведение всех таких больных при применении стандартной симптоматической терапии достигают 199 млн рублей в год.

2. Применение себелипазы альфа у различных возрастных категорий пациентов с дефицитом ЛКЛ характеризуется большей эффективностью затрат по сравнению со стандартной симптоматической терапией.

3. Клинико-экономический анализ показал сопоставимую стоимость использования себелипазы альфа и других препаратов, предназначенных для лечения редких заболеваний, что позволяет отнести применение рассматриваемого лекарственного средства при болезнях, связанных с дефицитом ЛКЛ, к экономически допустимым терапевтическим опциям.

1. Лаврова А.Е., Коновалова Е.Ю., Давыдова Д.А. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы у ребенка 5 лет. Педиатрия. 2017;96(6):183–6.
2. Bernstein DL, H lkova H, Bialer MG, et al. Cholesteryl ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. J Hepatol 2013;58(6):1230–43.
3. Reiner H, Guardamagna O, Nair D, et al. Lysosomal acid lipase deficiency - An underrecognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. Atherosclerosis 2014;235(1):21–30.
4. Grabowski G, Charnas L, Du H. Lysosomal acid lipase deficiencies: the Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum. Scriver’s Online Metabolic & Molecular Basis of Inherited Disease, 2012
5. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С. и др. Дефицит

econom4_Layout 1 11.09.18 10:29 Page 104

лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказания медицинской помощи детям. Педиатрическая фармакология 2016;13(3):1-5.
6. Stitziel NO, Fouchier SW, Sjouke B, et al. Exome sequencing and directed clinical phenotyping diagnose cholesterol ester storage disease presenting as autosomal recessive hypercholesterolemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2013;33: 2909–14.
7. Scott S, Liu B, Nazarenko I, et al. Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA *E8SJM* mutation (*c.894G>A*) in various racial and ethnic groups. Hepatology 2013;58(3):958–65.
8. Muntoni S, Wiebusch H, Jansen-Rust M, et al. Prevalence of cholesteryl ester storage disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007;27(8):1866–8.
9. Assmann G, Seedorf U. In: Scriver CR et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw Hill Inc.; 2001, 3551–72.
10. Seedorf U, Wiebusch H, Muntoni S, et al. A novel variant of lysosomal acid lipase (*Leu336–>Pro*) associated with acid lipase deficiency and cholesterol ester storage disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:773–8.
11. Pisciotta L, Fresa R, Bellocchio A, et al. Cholesteryl ester storage disease (CESD) due to novel mutations in the LIPA gene. Mol Genet Metab 2009;97:143–8.
12. Longhi R, Vergani C, Valsasina R, et al. Cholesteryl ester storage disease: risk factors for atherosclerosis in a 15-year-old boy. J Inherit Metab Dis 1988;11:143–5.
13. Elleder M, Chlumska A, Hyanek J, et al. Subclinical course of cholesteryl ester storage disease in an adult with hypercholesterolemia, accelerated atherosclerosis, and liver cancer. J Hepatol 2000;32:528–34.
14. Ambler GK, Hoare M, Brais R, et al. Orthotopic liver transplantation in an adult with cholesterol ester storage disease. JIMD 2013;8:41–6.
15. Beaudet AL, Ferry GD, Nichols BL, et al. Cholesterol ester storage disease: clinical, biochemical, and pathological studies. J Pediatrics 1977;90(6):910–4.
16. Anderson R a, Bryson GM, Parks JS. Lysosomal acid lipase mutations that determine phenotype in Wolman and cholesterol ester storage disease. Mol Genet Metab 1999;68(3):333–45.
17. Wolman M, Sterk VV, Gatt S, Frenkel M. Primary familial xanthomatosis with involvement and calcification of the adrenals. Report of two more cases in siblings of a previously described infant. Pediatrics 1961;28:742–57.
18. Marshall WC, Ockenden BG, Fosbrooke AS, Cumings JN. Wolman's disease. A rare lipidosis with adrenal calcification. Arch Dis Child 1969;44:331–41.
19. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998;97(18):1837–47.
20. Jones S, Valayannopoulos V, et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. Genet Med 2016;18: 452–8.
21. Mayatepek E, Seedorf U, Wiebusch H, et al. Fatal genetic defect causing Wolman disease. J Inher Metab Dis 1999;22(1):93–4.
22. Burton BK, Deegan PB, Enns GM, et al. Clinical features of lysosomal acid lipase deficiency. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2015;61:619–25.
23. Hoffman E, Barr M, Giovanni M, et al. Lysosomal acid lipase deficiency. In: Pagon R, Adam M, Ardinger H (eds). GeneReviews [Internet]. Seattle, WA; 2015. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305870/.
24. Lohse P, Lohse P, Chahrokh-Zadeh S, et al. Human lysosomal acid lipase/cholesteryl ester hydrolase and human gastric lipase: site-directed mutagenesis of Cys227 and Cys236 results in substrate-dependent reduction of enzymatic activity. J Lipid Res 1997;38(9):1896–905.
25. Ferry GD, Whisennand HH, Finegold MJ, et al. Liver transplantation for cholesteryl ester storage disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991;12(3):376–8.
26. Edelstein R, Filling-Katz M, Pentchev P, et al. Cholesteryl ester storage disease: A patient with massive splenomegaly and splenic abscess. Amer J Gastroenterol 1988;83(6):687–92.
27. Jones SA, Brassier A, Hughes J, et al. Effect of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: 2-year follow-up data. Mol Genet Metab 2016;117(2):S63.
28. Balwani M, Quinn AG, Burton B. Phase 3 randomized controlled trial assessing efficacy and safety of sebelipase alfa in children/adults with lysosomal acid lipase deficiency. Hepatology 2014;60:1 Suppl.
29. Jones S, Rojas-Caro S, Quinn A, et al. Sebelipase alfa (Kanuma) for lysosomal acid lipase deficiency. Medical Letter 2016;58(1504):e126–7.
30. Burton B. Results of a global phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of sebelipase alfa as an enzyme replacement therapy in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. Mol Genet Metab 2015;114(2):S27.
31. Collier JD, Woodall T, Wight DGD, et al. Predictors of progressive hepatic fibrosis stage on sabsequent liver biopsy in chronic hepatitis C virus infection. J Viral Hepatitis 2005;12:74-80.
32. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Канума®.
33. European Medicines Agency, Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation: Sebelipase Alpha 2015.
34. http://grls.rosminzdrav.ru.
35. Food and Drug Administration. Orphan drug designations and approvals: Sebelipase Alpha. 2010.
36. Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 г. № 403 "О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента".
37. Постановление Правительства РФ от 08.12.2017 N 1492 "О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов"
38. Burton BK, Silliman N, Marulkar S, et al. Progression of liver disease in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. Curr Med Res Opin 2017;33(7): 1211-4.
39. Об утверждении отраслевого стандарта "Клинико-экономические исследования. Общие положения". Приказ №163 Минздрава РФ от 27.05.2011.
40. Авксентьева М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи. М.: Ньюдиамед, 2004, 404 с.
41. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. М.: Общ. клинических исследователей, 2000, 579 с.
42. Основные понятия в оценке медицинских технологий. Под. ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. М.: Издательство ОКИ, 2013, 42 с.
43. Walley T, Haycox A, Boland A. Pharmacoeconomics. Elsevier Health Sciences, 2004, 216 с.
44. Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Деркач Е.В., Свешникова Н.Д. Методические проблемы анализа стоимости болезни. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2011;1:42-50.
45. Шаповалова М.А., Бондарев В.А., Корецкая Л.Р. Клинико-экономический анализ "стоимость болезни". Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2012;7:143-44.
46. Akobundu E, Ju J, Blatt L, Mullins CD. Cost-of-Illness studies: a review of current methods. Pharmacoeconomics 2006;24(9):869-90.
47. Фармацевтический портал "ФармИндекс": https://www.pharmindex.ru/.
48. Территориальный фонд ОМС Санкт-Петербурга, http://www.spboms.ru/.
49. Официальный сайт Единой информационной системы в сфере закупок, http://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html.
50. Строкова Т.В. Нарушение липидного обмена у детей с заболеваниями печени. XXIII конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ "Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей". Эффективная фармакотерапия 2016;16:22-6.
51. Jones SA. Survival in infants treated with sebelipase ϕlfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. Orphan J Rare Dis 2017;12:25.
52. Burton BK, et al. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lisosomal acid lipase deficiency. N Engl J Med 2015;373:1010-20.
53. Плавинский С.Л. Годы качественной жизни – универсальная "валюта"" ОТЗ: подходы к оценке и проблемы применения. По материалам IV Всероссийской конференция "Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств и клинических испытаний медицинских изделий", Санкт-Петербург, 2-3 июня 2016 г.
54. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Сороковиков И.В. Методологические основы анализа "затраты-эффективность". Фармакоэкономика: теория и практика 2014;2(1):23-7.
55. Scott S, Liu B, Nazarenko I, et al. Frequency of the cholesteryl ester storage disease common LIPA E8SJM mutation in various racial and ethnic groups. Hepatology (Baltimore) 2013;58(3):958–65.

Clinical and economic evaluation of treatment for lysosomal acid lipase deficiency

A.S. Kolbin, I.A. Vilyum, M.A. Proskurin, Yu.E. Balykina

Aim. Clinical and economic evaluation of sebelipase alfa in the Russian patients with lysosomal acid lipase deficiency (LALD)

Material and methods. We conducted the cost of illness analysis and cost-effectiveness analysis for patients with cholesteryl ester storage disease (CESD) and Wolman disease (WD), respectively. Treatment with sebelipase alpha was compared with the standard symptomatic treatment (SST). The analysis included direct and indirect costs.

Results. Without pathogenetic treatment, the cost of treatment of one patient with CESD per year is 5,239,277 rubles, and the total cost of treatment of all patients with LALD registered in Russia (n = 38) is 199,092,526 rubles per year. Over a 1-year modeling horizon for WD, the total costs of treatment with sebelipase alpha (9,040,879 rubles) were significantly higher than those of SST (4,625,810 rubles). In the sebelipase alpha group, the indirect costs and costs in the terminal stage of the disease were lower than in the SST group. Compared to SST strategy, treatment with sebelipase alpha was both more effective and more expensive strategy. The cost-effectiveness ratio was lower for the sebelipase strategy.

Conclusion. Annual expenditures from the health budget for the management of patients with LALD using SST may reach 199 million rubles per year. The use of sebelipase alpha was more cost-effective strategy than SST.

Keywords. *Lysosomal acid lipase deficiency, Wolman disease, cholesterol ester storage disease, sebelipase alpha, cost-effectiveness analysis, cost of illness analysis.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (4), 98-104.