КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2016, том 25, номер 1. Издается 4 раза в год с 1992 г. Индекс 71305

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.С.МОИСЕЕВ *профессор, акад. РАН*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

Ю.Б.БЕЛОУСОВ *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва*

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

А.П.ГОЛИКОВ *профессор, акад. РАН, клиника НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, Москва*

И.И.ДЕДОВ *профессор, акад. РАН, директор эндокринологического центра, зав. кафедрой эндокринологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

А.ЗАНКЕТТИ *университет Милана, Италия*

А.Б.ЗБОРОВСКИЙ *профессор, акад. РАН, институт клинической и экспериментальной ревматологии, Волгоград*

В.Т.ИВАШКИН *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

А.Я.ИВЛЕВА *профессор, Москва*

Р.С.КАРПОВ *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии СибГМУ, Томск*

Ж.Д.КОБАЛАВА *профессор, зав. кафедрой пропедевтики и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, Москва*

В.Г.КУКЕС *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой пропедевтики и клинической фармакологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Р.Д.КУРБАНОВ *профессор, директор специализированного центра кардиологии, Ташкент*

Н.А.МУХИН *профессор, акад. РАН , зав. кафедрой внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Е.Л.НАСОНОВ *профессор, акад. РАН, директор института ревматологии, зав. кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Р.Г.ОГАНОВ *профессор, акад. РАН, центр профилактической медицины, Москва*

В.И.ПЕТРОВ *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии мед. академии, Волгоград*

С.В.СИДОРЕНКО *профессор, НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург*

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

Е.И.ЧАЗОВ *профессор, акад. РАН, директор РКНПК, Москва*

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

РЕДАКТОР

С.В.МОИСЕЕВ *профессор*

ОТ РЕДАКЦИИ

5 **Ферментозаместительная терапия лизосомных болезней накопления**

С.В. Моисеев, В.В. Фомин

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

8 **Противовирусная терапия хронического гепатита С, основанная на интерфероне-α: закономерности и принципы**

Э.З. Бурневич, С.Е.Щаницына

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

14 **Возможности индивидуализации длительности двойной антитромбоцитарной терапии после острого коронарного синдрома**

И.С. Явелов

19 **Новые пероральные антикоагулянты при фибрилляции предсердий: ошибки и практические аспекты применения**

С.В. Моисеев

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

26 **Влияние 10-летней ферментозаместительной терапии агалсидазой альфа на поражение сердца при болезни Фабри**

C. Kampmann, A. Perrin, M. Beck

32 **Высокая межвизитная вариабельность клинического систолического АД — предиктор неблагоприятных исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса**

Е.А. Троицкая, Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Л.А. Бабаева

38 **Артериальное давление у очень пожилых: различия между руками и ортостатические изменения**

Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Алам Ашрафул, Н.Е. Ежова

43 **Препараты прямого противовирусного действия в лечении вирусного гепатита С**

Т.В. Симанкова, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, В.С. Моисеев

49 **Оценка эффективности винпоцетина (Кавинтона Комфорте) в лечении головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией по уровню нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови**

С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, Е.В. Яковлев, Ю.С. Бутакова, Т.В. Бодрова

55 **Вклад пневмонии в увеличение смертности коморбидного пациента с хронической сердечной недостаточностью**

А.Г. Арутюнов, Д.О. Драгунов, Г.П. Арутюнов, А.В. Соколова

ФАРМАКОКИНЕТИКА

60 **Фармакокинетика, безопасность и переносимость серелаксина у пациентов с печеночной недостаточностью**

Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, В.В. Толкачева, А.Е. Соловьева

РЕВМАТОЛОГИЯ

67 **Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации**

Е.Л. Насонов

ЛЕКЦИЯ

78 **Кровесбережение в периоперационном периоде**

О.В. Рогачевский, Ю.Г. Паяниди, С.В. Моисеев

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

85 **Мукополисахаридоз VI типа (синдром Марото-Лами)**

С.В. Моисеев, П.И. Новиков, А.Д. Мешков, В.В. Фомин

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

91 **Клинико-фармакологические и фармакоэкономические аспекты применения севеламера при хронической болезни почек**

Г.В. Волгина, А.С. Колбин, О.Н. Котенко

e-mail: clinpharm@mtu-net.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2016, 1-5

1 Гастроэнтерология, гепатология
Антитромботические средства
Ревматология

2 Антимикробная химиотерапия
Дерматология
Проблемы эндокринологии

3 Кардиология: факторы риска (специальный выпуск)

4 Кардиология
Ревматология
Проблемы урологии

5 Пульмонология
Нефрология
Неврология и психиатрия

ИНДЕКСЫ 71305 и 47217 каталога Роспечати

В издании журнала принимает участие Российское общество терапевтов

ИНФОРМАЦИЯ О ПОДПИСКЕ

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

Желающие могут подписаться непосредственно в редакции. Для этого необходимо перечислить 400 руб.

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

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

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

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

ОТ РЕДАКЦИИ

Ферментозаместительная терапия лизосомных болезней накопления

С.В. Моисеев, В.В. Фомин

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

Лизосомные болезни накопления – это неоднородная группа наследственных заболеваний (около 50), которые характеризуются генетическими дефектами лизосомных ферментов, а также активаторных или транспортных белков. Дефицит фермента вызывает прогрессирующее накопление в лизосомах специфического субстрата (например, гликозаминогликанов, гликогена, сфинголипидов и др.), которое в конечном итоге приводит к нарушению функции клеток и органов. К лизосомным болезням накопления относятся мукополисахаридозы, сфинголипидозы, в частности болезни Фабри и Гоше, олигосахаридозы, гликогенозы и др. Хотя по отдельности все эти болезни встречаются редко, в целом их частота достигает 1 на 7000-8000 новорожденных [1]. Долгое время при лизосомных болезнях накопления проводили только симптоматическую терапию, однако в настоящее время при некоторых из них стала возможной заместительная терапия рекомбинантными ферментами. Подобные препараты включают в себя агалсидазу альфа и агалсидазу бета (болезнь Фабри), алглюцеразу и имиглюцеразу (болезнь Гоше), идурсульфазу, ларонидазу и галсульфазу (мукополисахаридозы разных типов). Возможности современной ферментозаместительной терапии (ФЗТ) демонстрируют результаты опубликованного в этом номере журнала исследования C. Kampmann и соавт. из университета Майнца (Германия), которые применяли агалсидазу альфа (Реплагал) в течение 10 (!) лет у 45 взрослых пациентов с болезнью Фабри.

Опыт изучения болезни Фабри в России пока ограничен. В настоящее время в нашей стране зарегистрировано около 100 таких пациентов, а ФЗТ получает только небольшая часть из них, преимущественно в течение относительно короткого срока (не более 2-3 лет). С учетом распространенности болезни Фабри в популяции (1 случай на 50000-100000 населения) истинное число больных в нашей стране может достигать нескольких тысяч человек. Тем не менее, число больных с установленным диагнозом достаточно быстро увеличивается. Например, за последние 2 года в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева было обследовано около 30 пациентов с болезнью Фабри. У всех этих больных диагноз был установлен с большим опозданием (через 10-15 лет и более после появления первых симптомов), что иллюстрирует очень низкую осведомленность врачей о заболевании. Следует учитывать, что у детей с болезнью Фабри обычно отсутствуют какие-либо характерные изменения внешнего вида, позволяющие заподозрить наличие генетического заболевания. Ключом к диагнозу служат “классические” симптомы, прежде всего ангиокератомы и акропарестезии, которые появляются в детском возрасте. Они значительно чаще наблюдаются у мальчиков, так как ген *GLA*, кодирующий α-галактозидазу А, локализуется на Х-хромосоме и у девочек всегда находится в гетерозиготном положении, что определяет более легкое течение болезни Фабри у женщин. В возрасте 20-30 лет у пациентов с болезнью Фабри развивается поражение внутренних органов, в том числе почек (протеинурия и прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации), сердца (гипертрофия миокарда) и реже центральной нервной системы (инсульт/транзиторные ишемические атаки) [2]. Соответственно, пациенты могут обращаться к врачам разных специальностей, в том числе терапевтам, нефрологам, кардиологам и неврологам. Подтвердить диагноз болезни Фабри у мужчин обычно

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

несложно. Для этого необходимо определить активность α-галактозидазы А в лейкоцитах, которая резко снижена или не определяется, и выявить мутацию гена *GLA*, ассоциирующуюся с болезнью Фабри. У женщин установить диагноз труднее, учитывая частое отсутствие характерных симптомов (акропарестезий и ангиокератом), развитие висцеральных проявлений в более старшем возрасте (после 40-50 лет) и их неспецифичность (например, гипертрофия миокарда и снижение функции почек на фоне сопутствующей артериальной гипертонию), нередко нормальную активность α-галактозидазы А и наличие большого числа возможных мутаций гена *GLA* (более 600), клиническое значение части из которых неизвестно. В связи с этим основанием для диагноза болезни Фабри у женщины обычно служат результаты скрининга, который проводится в связи с наличием заболевания у родственников.

Результаты исследования C. Kampmann и соавт. подтверждают эффективность длительной терапии агалсидазой альфа, которая была ранее установлена в менее продолжительных исследованиях, в том числе плацебо-контролируемых. Длительная ФЗТ у части пациентов вызывала уменьшение клинических проявлений кардиомиопатии, в том числе стенокардии и сердечной недостаточности, или по крайней мере препятствовала их нарастанию. У пациентов с исходно нормальной массой миокарда она не увеличилась в течение 10 лет, в то время как у мужчин с гипертрофией миокарда наблюдалось достоверное снижение индекса массы миокарда левого желудочка. Хотя у женщин с гипертрофией левого желудочка достоверное снижение индекса массы миокарда отмечалось только в течение первых 3 лет после начала ФЗТ, тем не менее, через 10 лет он достоверно не отличался от исходного, что указывало на отсутствие прогрессирования кардиомиопатии. Еще одним важным результатом лечения было отсутствие ухудшения функции почек у пациентов как с нормальной, так и сниженной расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), в то время как без лечения у мужчин и женщин СКФ ежегодно снижается в среднем на 2,93 и 1,02 мл/мин/1,73 м^2, соответственно [3]. При этом у пациентов с исходно сниженной СКФ темпы ее дальнейшего снижения увеличиваются по крайней мере в 2 раза, что приводит к быстрому развитию терминальной стадии хронической болезни почек. Помимо ФЗТ для профилактики прогрессирования нефропатии целесообразно применять блокаторы ренин-ангиотензиновой системы, которые в исследовании C. Kampmann и соавт. получали все больные. Среди обследованных нами пациентов у 9 больных (т.е. более чем у трети) диагноз болезни Фабри был установлен на стадии терминальной хронической почечной недостаточности (преимущественно в возрасте 30-40 лет) в процессе скрининга, который проводился в российских диализных отделениях. Следует отметить, что у всех этих пациентов с детского возраста имелись характерные проявления болезни Фабри, однако этот диагноз никогда не обсуждался, хотя своевременно начатая ФЗТ могла бы предотвратить необходимость в почечной заместительной терапии.

Хотя эффективность и безопасность ФЗТ не вызывают сомнения, некоторые аспекты лечения болезни Фабри остаются спорными, например, в каком возрасте следует начинать терапию. В целом откладывать ФЗТ не следует, так как она мало эффективна при наличии необратимых изменений внутренних органов. У взрослых пациентов, особенно мужчин, целесообразность ФЗТ, как правило, очевидна, так как к моменту установления диагноза обычно определяются признаки поражения почек и сердца и, соответственно, они нуждаются в профилактике их прогрессирования. У женщин оценивать показания к ФЗТ следует осторожнее. Известно, что у некоторых пациенток с патогенной мутацией гена *GLA* проявления болезни Фабри отсутствуют даже в возрасте 70-90 лет. Однако было бы неправильным считать всех женщин только носительницами мутантного гена. В частности, в исследовании C. Kampmann и соавт. доля женщин даже превышала долю мужчин, причем у всех пациенток, которым назначали ФЗТ, имелись типичные проявления заболевания, в том числе нейропатическая боль, желудочно-кишечные нарушения, инсульт, протеинурия, снижение функции почек и/или гипертрофия левого желудочка.

Как указано выше, у части пациентов диагноз болезни Фабри устанавливают на стадии терминальной хронической почечной недостаточности. Лечение диализом (даже если не планируется трансплантация почки) не является основанием для отказа от ФЗТ, учитывая ее благоприятное влияние на другие проявления болезни Фабри, например, нейропатическую боль или гипертрофию миокарда [4]. ФЗТ может снизить риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, которые сегодня являются основной причиной смерти диализных больных. Агалсидаза альфа и агалсидаза бета не удаляются при гемодиализе, поэтому их фармакокинетика не меняется у диализных пациентов. Пациентам с болезнью Фабри, нуждающимся в почечной заместительной терапии, целесообразно проводить трансплантацию почки. T. Shah и соавт. проанализировали исходы трансплантации почки у 197 пациентов с болезнью Фабри [5]. Пятилетняя выживаемость почечного трансплантата и выживаемость пациентов с болезнью Фабри составили 74% и 81%, соответственно, и были сопоставимыми с таковыми у пациентов с нефропатиями другого происхождения.

1. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. JAMA 1999;281:249-54.
2. Мухин Н.А., Моисеев В.С., Моисеев С.В., Фомин В.В., Кобалава Ж.Д., Пулин А.А. Диагностика и лечение болезни Фабри. Клин фармакол тер 2013;22(2):11-20.
3. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, 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.
4. Моисеев С.В., Фомин В.В., Новиков П.И., Бровко М.Ю., Коптелова Н.В. Поражение почек при болезни Фабри: проблемы диагностики и показания к ферментозаместительной терапии. Клин фармакол тер 2015;24(4):63-9.
5. Shah T, Gill J, Malhotra N, Takemoto SK, Bunnapradist S. Kidney transplant outcomes in patients with Fabry disease. Transplantation 2009;87:280−5.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Противовирусная терапия хронического гепатита С, основанная на интерфероне-α: закономерности и принципы

Э.З. Бурневич[1,2,3], С.Е.Щаницына[1]

[1]Кафедра внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
[2]Научно-исследовательский отдел здоровьесберегающих технологий НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,
[3]ГКБ №24 ДЗ г. Москвы

Несмотря на разработку противовирусных препаратов прямого действия, обладающих высокими эффективностью и безопасностью, схемы противовирусной терапии хронического гепатита С, основанные на интерфероне-α, продолжают использоваться в клинической практике. В статье обсуждаются возможные показания к назначению комбинированной терапии пегилированным интерфероном-α и рибавирином (например, "благоприятный" генотип ИЛ-28В, низкая вирусная нагрузка и отсутствие выраженного фиброза печени у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (HCV) 1-го генотипа, а также инфекция, вызванная HCV 2-го и 3-го генотипов), в том числе в сочетании с препаратом прямого противовирусного действия.

Ключевые слова. *Хронический гепатит С, интерферон-α, рибавирин, нарлапревир.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (1), 8-13.

В настоящее время в мире наблюдается очевидное доминирование безинтерфероновых схем противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС), характеризующихся коротким курсом применения, высокой эффективностью и практически идеальной безопасностью при грамотном применении противовирусных средств [1]. В связи с этим становится актуальным вопрос о месте схем ПВТ, основанных на интерфероне-α, в лечении ХГС на современном этапе развития клинической гепатологии. Обсуждению данного вопроса посвящена настоящая статья.

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

Следует отметить, что на момент публикации данной статьи в Российской Федерации были зарегистрированы только две схемы безинтерфероновой ПВТ (омбитасвир/паритапревир/ритонавир+дасабувир±рибавирин и даклатасвир+асунапревир), а прямые противовирусные агенты обладают высокой стоимостью.

Эволюция противовирусной терапии хронического гепатита С

Внедрение препаратов интерферона-α (ИФН-α) в клиническую практику в середине 80-х гг. XX века открыло новую эру в лечении хронического вирусного гепатита и позволило проводить этиотропную терапию этого заболевания [2]. К интерферонам относится группа эндогенных биологически активных белков или гликопротеидов (цитокинов), синтезируемых клетками человеческого организма в процессе защитной реакции на чужеродные агенты, в первую очередь вирусную инфекцию. ИФН-α – это белок, состоящий из 166 аминокислот и имеющий молекулярную массу 17,5-23 кДа. Первичную структуру ИФН-α кодируют более 24 генов, локализованных на 9-й хромосоме. Структурные последовательности ИФН-α в норме подавлены. При стимуляции В-лимфоцитов и макрофагов (основных продуцентов ИФН-α) вирусами (основными индукторами) происходит активация генов, кодирующих ИФН-α, с его последующей трансляцией. ИФН-α взаимодействует со специфическими рецепторами и оказывает противовирусное, иммуномодулирующее, противоопухолевое и антифибротическое действие [3,4]. ИФН-α, по сути дела, локализует HCV-инфекцию в гепатоците,

ТАБЛИЦА 1. Комбинации противовирусных препаратов в составе "двойной" и "тройной" противовирусной терапии хронического гепатита С в Российской Федерации

Схемы терапии	Длительность лечения
"Двойная" ПВТ	
Пег-ИФН-α2a или α2b + рибавирин	ПВТ, основанная на вирусологическом ответе, позволяющая сократить сроки лечения до 24 недель при HCV-1 и до 16 недель при HCV-2/3 при наличии ответа на лечение
Це-Пэг-ИФН-α2b + рибавирин	Всегда 48 недель при HCV-1 и всегда 24 недели при HCV-2 и HCV-3, первичные больные ХГС
"Тройная" ПВТ	
Боцепревир или телапревир + Пег-ИФН-α + рибавирин	ПВТ, основанная на вирусологическом ответе, позволяющая сократить сроки лечения до 24/28 недель при наличии ответа на лечение
Симепревир + Пег-ИФН-α + рибавирин	Всегда 24 недели у первичных больных и больных с рецидивом, в том числе с циррозом печени; всегда 48 недель у больных с частичным и "нулевым" ответом на предыдущую ПВТ
Нарлапревир, бустированный ритонавиром*, + Пег-ИФН-α + рибавирин	Всегда 24 недели как у первичных больных, так и больных с неэффективной предыдущей "двойной" ПВТ, F0-F3
Софосбувир* + Пег-ИФН-α2a + рибавирин	Всегда 12 недель при всех генотипах HCV, в том числе при наличии цирроза печени

Примечание: *в настоящее время в Российской Федерации не зарегистрированы

предотвращая инфицирование новых постоянно воспроизводимых гепатоцитов. В связи с этим ИФН-α применяют в течение длительного срока (24-48 недель), чтобы обеспечить обновление всего пула гепатоцитов на "новые" неинфицированные клетки, в то время как "старые" инфицированные гепатоциты за это время элиминируются путем апоптоза.

Монотерапия интерфероном-α. До 1998 г. стандартом лечения больных ХГС была монотерапия препаратами ИФН-α (по 3 млн МЕ 3 раза в неделю внутримышечно или подкожно) в течение 12 месяцев. Частота стойкого вирусологического ответа (СВО) составляла всего 15-20% [5,6].

Комбинированная терапия интерфероном-α и рибавирином. С 1999 г. стандартом лечения больных ХГС стала сочетанная терапия ИФН-α (3 млн МЕ 3 раза в неделю) и рибавирином в суточной дозе 1000 мг (при массе тела <75 кг) и 1200 мг (при массе тела >75 кг), что позволило увеличить среднюю частоту СВО до 30-40% [7].

Рибавирин – это нуклеозидный аналог с широким спектром противовирусной активности, особенно в отношении вирусов, содержащих РНК [8]. Действие рибавирина связано, по крайней мере, частично со способностью подавлять активность инозинмонофосфатдегидрогеназы, катализирующей медленную фазу синтеза гуанозинтрифосфата (ГТФ). Это приводит к снижению содержания внутриклеточного ГТФ и подавлению синтеза вирусной РНК. Рибавирин индуцирует апоптоз гепатоцитов, инфицированных HCV, и усиливает противовирусное действие ИФН-α. Именно присоединение рибавирина к ИФН-α позволило в значительной степени снизить частоту рецидива вирусной инфекции, в то время как частота непосредственного ответа на монотерапию ИФН-α и комбинированную терапию ИФН-α и рибавирином примерно одинаковая.

Монотерапия пегилированным интерфероном-α. Эффективность комбинированного лечения ИФН-α и рибавирином хотя и превышала эффективность монотерапии ИФН-α, но все же оставалась недостаточной, особенно у больных, инфицированных HCV 1-го генотипа (HCV-1). Для дальнейшего улучшения результатов ПВТ были изменены фармакокинетические и фармакодинамические свойства ИФН-α путем его пегилирования. Как известно, эффективность препаратов немодифицированного ИФН-α ограничена в связи с большим объемом распределения, низкой стабильностью и коротким периодом полувыведения. Следствием этого является быстрое снижение концентрации ИФН-α в крови, что создает условия для продолжения репликации вируса. Присоединение к ИФН-α молекулы полиэтиленгликоля привело к снижению колебаний концентрации в плазме крови, увеличению длительности периода полувыведения, активности *in vivo* (несмотря на снижение активности *in vitro*), физической стабильности и растворимости, устойчивости к протеолитической деградации. Вследствие этого противовирусное действие пегилированного ИФН-α (Пег-ИФН-α) более выраженное.

При монотерапии Пег-ИФН-α частота СВО у пациентов с ХГС составляла 20-30%, т.е. была практически сопоставимой с таковой при комбинированной терапии ИФН-α и рибавирином, что послужило основанием для изучения возможности применения Пег-ИФН-α в сочетании с рибавирином [9,10]. Собственно, на момент разработки новой формы ИФН-α на практике монотерапия Пег-ИФН-α и не проводилась. Необходимо указать, что в мире зарегистрированы два препарата Пег-ИФН-α – Пег-ИФН-α2a (Пегасис®) и Пег-ИФН-α2b (ПегИнтрон®) (табл. 1).

Комбинированная терапия пегилированным интерфероном-α и рибавирином. С 2001 г. стандартная ПВТ у больных ХГС была представлена комбинацией Пег-ИФН-α и рибавирина и позволяла достигать эрадикации HCV-инфекции у 40-50% пациентов с ХГС, инфицированных HCV-1, и у 80-90% больных, инфицированных HCV-2 и HCV-3 [11-13]. С момента внедрения в рутинную клиническую практику комбинированной терапии Пег-ИФН-α и рибавирином активно изучалась роль динамики вирусной нагрузки как предиктора ответа на лечение. В результате этих исследований был предло-

жен алгоритм “ПВТ, основанной на вирусологическом ответе” [13,14]. Сегодня для врачебной аудитории важна только та его часть, которая касается возможности сокращения длительности лечения инфекции, вызванной HCV-1 и HCV-2/3, до 24 и 16 недель, соответственно, при наличии быстрого вирусологического ответа (БВО) у больного с набором благоприятных прогностических признаков [15,16].

Понять причину различных вариантов вирусологического ответа на “двойную” ПВТ помогло изучение влияния полиморфизма единичных нуклеотидов гена интерлейкина-28B (ИЛ-28B) на частоту СВО при инфицировании HCV-1 [17]. Оказалось, что у некоторых больных стандартная комбинированная терапия Пег-ИФН-α и рибавирином характеризовалась очень низкой частотой СВО (в частности, при генотипе ТТ *rs12979860*), в то время как часть больных были “запрограммированы” на очень высокую частоту СВО (например, при генотипе СС *rs12979860*) [18]. Таким образом, на этом этапе ПВТ был определен образ “идеального” кандидата на ПВТ при инфекции, вызванной HCV-1. Он характеризуется, в первую очередь, “благоприятным” генотипом ИЛ-28B (СС *rs12979860*), а также другими предикторами ответа на лечение, такими как низкая исходная вирусная нагрузка и отсутствие “продвинутого” фиброза печени (F3 по METAVIR) и цирроза печени (F4 по METAVIR). У пациентов, инфицированных HCV-2/3, частота СВО при применении Пег-ИФН-α и рибавирином не зависела от генотипа ИЛ-28B, однако у больных с генотипом СС *rs12979860* была эффективной 24-недельная комбинированная терапия даже при отсутствии БВО [13,14].

В 2014 г. в Российской Федерации был зарегистрирован отечественный Пег-ИФН-α − цепэгинтерферон-α2b (Альгерон®) − в комбинации с рибавирином [19]. Частота СВО при применении этого препарата у больных с HCV-1 составила 67,9%, у больных с HCV-2 и HCV-3 − 83,0%. Однако следует отметить, что эффективность цепэгинтерферона-α2b и рибавирина оценивали только у первичных больных ХГС [20]. Воспроизводимость алгоритма “ПВТ, основанной на вирусологическом ответе”, при применении комбинации цепэгинтерферона-α2b и рибавирина также не изучали (табл. 1).

Комбинированная терапия интерфероном-α, рибавирином и ингибиторами протеазы первого поколения первой волны. Следующим этапом в эволюции ПВТ у больных ХГС была STAT-C-терапия (*specifically targeted anti-viral therapy for hepatitis C*). В 2011 г. были зарегистрированы два ингибитора протеазы HCV − боцепревир и телапревир − в комбинации с Пег-ИФН-α и рибавирином для лечения больных ХГС, инфицированных HCV-1 [21]. Комбинированная ПВТ с боцепревиром привела к 1,5-кратному увеличению частоты СВО по сравнению с “двойной” терапией Пег-ИФН-α и рибавирином как у первичных больных ХГС (63-66% и 38%, соответственно, в исследовании SPRINT-2) [22], так и у больных, не ответивших на предыдущую ПВТ (при рецидиве и частичном вирусологическом ответе: 59-66% и 21%, соответственно, в исследовании RESPOND-2 [23], при “нулевом” ответе: 41% в исследовании PROVIDE [24]). Большим достижением STAT-C-терапии считают дальнейшее совершенствование “ПВТ, основанной на вирусологическом ответе”: почти у половины первичных больных была эффективной (частота СВО − 96%) 28-недельная ПВТ с боцепревиром (4-недельная “вводная фаза” + 24-недельная “тройная” ПВТ), а почти у половины пациентов с рецидивом и частичным вирусологическим ответом оказалась эффективной (частота СВО − 89%) 36-недельная ПВТ с боцепревиром (4-недельная “вводная фаза” + 32-недельная “тройная” ПВТ).

Сходные результаты были получены при применении телапревира в составе “тройной” ПВТ: у первичных больных ХГС в исследовании ADVANCE частота СВО составила 69-75% при лечении телапревиром в комбинации с Пег-ИФН-α и рибавирином и 44% при лечении Пег-ИФН-α и рибавирином [25]. У больных с рецидивом, частичным и “нулевым” вирусологическим ответом включение телапревира в схему комбинированную ПВТ также значительно увеличивало частоту СВО (исследование REALIZE) [26]. В исследовании ILLUMINATE было показано, что при наличии продленного БВО примерно у половины первичных больных ХГС (57-58%) возможна 24-недельная комбинированная терапия, обеспечивавшая высокую частоту СВО [27].

Боцепревир и телапревир в составе “тройной” ПВТ изучали только в комбинации с Пег-ИФН-α2a и Пег-ИФН-α2b, в то время как данных об эффективности цепэгинтерферона-α2b/рибавирина с боцепревиром или телапревиром нет.

Комбинированная терапия пегилированным интерфероном-α, рибавирином и ингибиторами протеазы первого поколения второй волны. Применение симепревира в комбинации с Пег-ИФН-α и рибавирином не только привело к дальнейшему повышению эффективности ПВТ, но и сделало стандартным 24-недельный курс ПВТ у первичных больных ХГС и больных с рецидивом вирусной инфекции, в том числе на стадии цирроза печени (исследования QUEST-1, QUEST-2 и PROMIZE) [28-30]. “Тройная” ПВТ с симепревиром (хотя и при общей продолжительности лечения в 48 недель) позволила также улучшить результаты лечения у пациентов с частичным и “нулевым” вирусологическим ответом на предыдущую ПВТ (исследование ATTAIN) [31]. Следует подчеркнуть, что симепревир в составе “тройной” ПВТ изучен только в комбинации с Пег-ИФН-α2a и Пег-ИФН-α2b, в то время как данных об эффективности цепэгинтерферона-α2b/рибавирина с симепревиром нет.

Использование ингибиторов протеазы первого поколения как первой, так и второй волны (боцепревира, телапревира, симепревира) в составе “тройной” ПВТ нивелировало прогностическое значение полиморфизма гена ИЛ-28B, однако в этот период возник вопрос о целесообразности использования ингибиторов протеазы у больных с благоприятными предикторами ответа

на лечение, в первую очередь, с генотипом CC ИЛ-28B по *rs12979860*. Учитывая стоимость ингибиторов протеазы, были определены кандидаты на "двойное" лечение – первичные больные с генотипом CC ИЛ-28B и низкой исходной вирусной нагрузкой, но без "продвинутого" фиброза печени и цирроза печени. В то же время у первичных больных с неблагоприятными прогностическими признаками и пациентов, не ответивших на предыдущую "двойную" ПВТ (даже при наличии предикторов ответа на лечение), считали обоснованной комбинированную терапию Пег-ИФН-α, рибавирином и ингибитором протеазы.

Комбинированная терапия пегилированным интерфероном-α, рибавирином и софосбувиром. Наконец, закономерным этапом эволюции ПВТ, основанной на ИФН-α, стала регистрация универсального 12-недельного "тройного" лечения с софосбувиром во всех группах больных ХГС, в том числе страдающих ЦП и инфицированных не только HCV-1 (частота СВО – 89%, при HCV-1a – 92%, при HCV-1b – 82%), но и HCV-2 (частота СВО – 94-96%) и HCV-3 (частота СВО – 83-93%) [32-34]. Во всех клинических исследованиях эффективность и безопасность софосбувира в составе "тройной" ПВТ изучали только в комбинации с Пег-ИФН-α2a.

Место ПВТ, основанной на ИФН-α, в эпоху безинтерфероновой ПВТ

Сегодня оптимальным методом ПВТ считают лечение препаратами прямого противовирусного действия в виде различных комбинаций ингибиторов NS3/4A-протеазы, NS5A-белка, NS5B-RNA-зависимой-RNA-полимеразы без ИФН-α [35]. Безинтерфероновые схемы лечения ХГС имеют очевидные преимущества, а иногда являются безальтернативными, например, при низкой вероятности ответа на ПВТ, в частности у больных циррозом печени или пациентов, не ответивших на предыдущую "двойную" ПВТ [36,37]. Только безинтерфероновая терапия возможна при наличии противопоказаний к назначению ИФН-α и/или рибавирина, плохой переносимости этих препаратов, тяжелых сопутствующих заболеваний.

Тем не менее, с учетом низкой доступности безинтерфероновых схем ПВТ в Российской Федерации (высокая стоимость, малое число зарегистрированных вариантов) по-прежнему следует рассматривать возможность лечения на основе ИФН-α, которое обеспечивает максимальную вероятность достижения СВО при наличии предикторов ответа на ПВТ (генотип CC ИЛ-28B по *rs12979860*, низкая исходная вирусная нагрузка, отсутствие фиброза F3/F4 стадии), в том числе на "короткий" 24-недельный курс при наличии БВО ("ПВТ, основанная на вирусологическом ответе") у больных, инфицированных HCV-1. У пациентов с одним или двумя "неблагоприятными" прогностическими признаками (например, с генотипом не-CC ИЛ-28B или с высокой исходной вирусной нагрузкой) возможно успешное применение трех противовирусных препаратов, включая ингибитор протеазы. ПВТ, основанная на ИФН-α, является единственной одобренной в Российской Федерации схемой лечения больных, инфицированных HCV-2 или HCV-3. Стандартная комбинированная Пег-ИФН-α и рибавирином продолжительностью 24 недели обеспечивает высокую частоту СВО у таких больных. У части из них возможна "ПВТ, основанная на вирусологическом ответе", которая позволяет сократить длительность терапии, но сохранить высокие шансы на излечение. Кроме того, в Российской Федерации многие больные могут получать "двойную" ПВТ, основанную на ИФН-α, за счет федеральной или региональной льготы или даже в рамках ОМС.

В настоящее время телапревир и боцепревир уже не применяются в обычной клинической практике, а среди ингибиторов протеазы в Российской Федерации доступен только симепревир, стоимость которого высока. В связи с этим представляет интерес первый отечественный ингибитор протеазы нарлапревир, усиленный ритонавиром. Опубликованы предварительные результаты клинического исследования III фазы (PIONEER), в котором нарлапревир применяли у первичных и ранее леченных больных ХГС, инфицированных HCV-1 [38]. В этом исследовании нарлапревир 200 мг назначали с ингибитором метаболизма ритонавиром 100 мг внутрь один раз в сутки в сочетании с Пег-ИФН-α2a или Пег-ИФН-α2b и рибавирином на 12 недель, а затем еще в течение 12 недель продолжали лечение только Пег-ИФН-α и рибавирином. Соответственно, общая продолжительность лечения составила 24 недели. Больные контрольной группы получали Пег-ИФН-α2a или Пег-ИФН-α2b и рибавирин в течение 48 недель. На момент проведения промежуточного анализа все больные основной группы завершили 24-недельное наблюдение после ПВТ, а пациенты группы сравнения завершили 48-недельное лечение.

Частота СВО через 24 недели после завершения лечения в группе нарлапревира составила 88% (160/182) у первичных больных и 70% (70/100) у пациентов, не ответивших на предыдущую ПВТ. В группе сравнения авиремия на момент завершения лечения была достигнута у 57% (50/88) первичных больных и у 20% (10/50) пациентов, получавших ПВТ ранее. При этом частота СВО при применении нарлапревира составила 93% у первичных больных со степенью фиброза печени F0-F1 (114/122) или исходной вирусной нагрузкой <800000 МЕ/мл (99/106), а также у пациентов с обоими признаками (52/56). Добавление нарлапревира к "двойной" терапии Пег-ИФН-α2a или Пег-ИФН -α2b и рибавирином не привело к ухудшению профиля безопасности, а также увеличению частоты отклонений лабораторных показателей. ПВТ была прекращена досрочно из-за нежелательных явлений у 3,2% больных в группе нарлапревира и у 6,5% пациентов в группе сравнения, из-за выраженных отклонений лабораторных показателей – у 2,8% и 4,3%, соответственно.

Таким образом, применение нарлапревира суще-

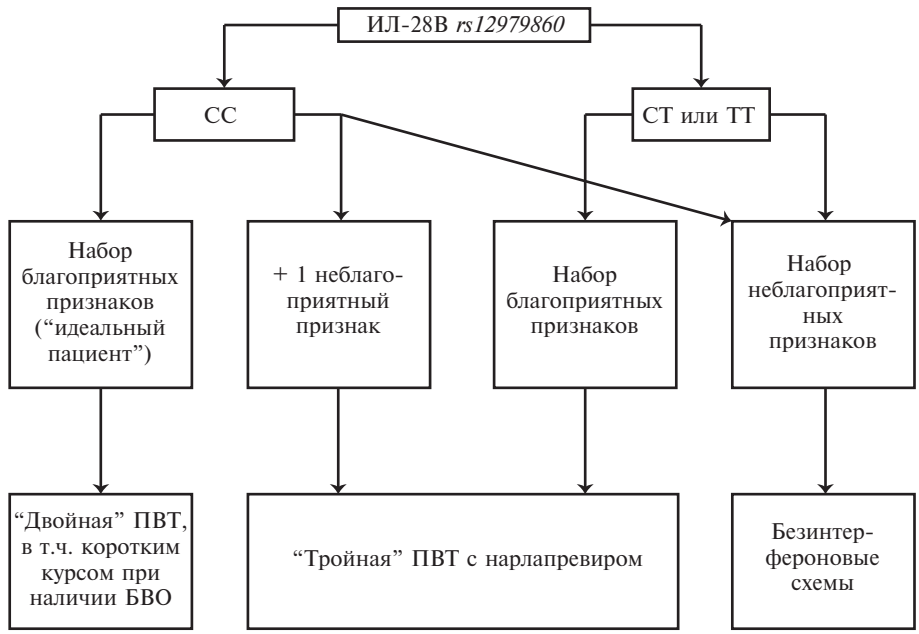

Рисунок. Возможный алгоритм противовирусной терапии хронического гепатита С (HCV-1) в настоящее время

ственно увеличивает эффективность "двойной" терапии Пег-ИФН-α2a или -α2b и рибавирином у больных ХГС без цирроза печени и не ухудшает ее безопасность. У первичных больных ХГС с низкой степенью фиброза печени (F0-F1) и/или низкой вирусной нагрузкой (<800000 МЕ/мл) эффективность ПВТ с нарлапревиром достигает 93%. Ожидается, что стоимость нарлапревира, усиленного ритонавиром, в Российской Федерации будет относительно невысокой, что сделает экономически обоснованным его применение в комбинации ИФН-α и рибавирином.

Заключение

Алгоритм ПВТ у больных ХГС в Российской Федерации изображен на рисунке. У пациентов, являющихся "идеальными" кандидатами на ПВТ, возможно успешное лечение Пег-ИФН-α и рибавирином, в том числе коротким курсом при наличии БВО. При наличии неблагоприятных прогностических признаков целесообразно назначать только безинтерфероновые схемы ПВТ. Если у пациента преобладают благоприятные предикторы ответа на лечение, возможна "тройная" ПВТ с нарлапревиром.

Таким образом, в настоящее время в Российской Федерации схемы ПВТ, основанные на ИФН-α (как "двойная" комбинированная терапия Пег-ИФН-α и рибавирином, так и "тройные" варианты ПВТ с использованием одного из прямых противовирусных агентов), сохраняют актуальность и продолжают использоваться в клинической практике. Выбирать схему ПВТ для каждого больного следует индивидуально с учетом положительных/отрицательных предикторов ответа на лечение.

1. Holmes JA, Thompson AJ. Interferon-free combination therapies for the treatment of hepatitis C: current insights. Hepat Med 2015;7:51-70.
2. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. N Engl J Med 1986;315(25):1575-8.
3. Feld JJ, Hoofnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. Nature 2005;436:967-2.
4. Gara N, Ghany MG. What the infectious disease physician needs to know about pegylated interferon and ribavirin. Clin Infect Dis 2013;56:1629-36.
5. Carithers RL, Emerson SS. Therapy of hepatitis C: meta-analysis of interferon alfa-2b trials. Hepatology 1997;26(Suppl 1):83S-88S.
6. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel statement: management of hepatitis C. Hepatology 1997;26(Suppl 1):2S-10S.
7. EASL International Consensus Conference on hepatitis C. Paris, 26-27 February 1999. Consensus statement. J Hepatol 1999;31(Suppl 1):3-8.
8. Patterson JL, Fernandez-Larsson R. Molecular mechanisms of action of ribavirin. Rev Infect Dis 1990;12:1132-46.
9. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Shiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al. Hepatitis Interventional Therapy Group. A randomized, double-blind trial comparing pegylated interferon alfa-2b to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatology 2001;34(2):395-403.
10. Zeuzem S, Heathcote JE, Martin N, Nieforth K, Modi M. Peginterferon alfa-2a (40 kDa) monotherapy: a novel agent for chronic hepatitis C therapy. Expert Opin Investig Drugs 2001;10(12):2201-13.
11. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001;358(9286):958-65.
12. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347(13):975-82.
13. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. Hepatology 2009;49(4):1335-74.
14. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011;55:245-64.
15. Foster GR, Fried MW, Hadziyannis SJ, Messinger D, Freivogel K, Weiland O. Prediction of sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40KD) and ribavirin. Scand J Gastroenterol 2007; 42(2):247-55.
16. Ferenci P, Aires R, Ancuta I, Arohnson A, Cheinquer H, Delic D, et al. A tool for selecting patients with a high probability of sustained virological response to peginterferon alfa-2a (40kD)/ribavirin. Liver Int 2014;34(10):1550-9.
17. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment induced viral clearance. Nature 2009;461:399-401.
18. Тихонова Н.Ю., Бурневич Э.З., Краснова Т.Н. Значение аллельных вариан-

тов гена интерлейкина-28B. Терапевтический архив 2013;12:106-13.
19. Маевская М.В., Знойко О.О., Климова Е.А., Максимов С.Л., Кижло С.Н., Петроченкова Н.А. и др. Лечение больных хроническим гепатитом С препаратом цепэгинтерферон альфа-2b в сочетании с рибавирином (Итоговые результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 2014;2:53-64.
20. Знойко О.О., Климова Е.А., Линькова Ю.Н., Максимов С.Л., Маевская М.В., Кижло С.Н. и др. Цепэгинтерферон альфа – доказанная эффективность в терапии хронического гепатита С. Инфекционные болезни 2014;1: 12-21.
21. Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2011;54:1433-44.
22. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al; SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364:1195-206.
23. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al; HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364:1207-17.
24. Vierling JM, Davis M, Flamm S, Gordon SC, Lawitz E, Yoshida EM, et al. Boceprevir for chronic HCV genotype 1 infection in patients with prior treatment failure to peginterferon/ribavirin, including prior null response. J Hepatol 2013; 60:748-56.
25. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011;364:2405-16.
26. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al; REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med 2011; 364:2417-28.
27. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al; ILLUMINATE Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011;365:1014-24.
28. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, 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.
29. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2014;384:414-26.
30. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. Gastroenterology 2014;146:1669-79.
31. Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2014; 15:27-35.
32. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013;368(20):1878-87.
33. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, Hyland RH, An D, Dvory-Sobol H, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. Hepatology 2015;61(3):769-75.
34. Foster GR, Pianko S, Brown A, Forton D, Nahass RG, George J, et al; BOSON Study Group. Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients With HCV genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and HCV genotype 2 infection. Gastroenterology 2015; 149(6):1462-70.
35. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. Nat Rev Microbiol 2007;5(6):453-63.
36. Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н., Щаницина С.Е. Омбитасвир + паритапревир/ритонавир и дасабувир ± рибавирин — оптимальная противовирусная терапия хронического гепатита С препаратами прямого действия. Клин фармакол тер 2015;2:13-20.
37. Бурневич Э.З., Никулкина Е.Н., Щаницина С.Е. Комбинация даклатасвира и асунапревира в лечении хронического гепатита С у больных, инфицированных HCV 1 генотипа. Клин фармакол тер 2015;4:21-6.
38. Материалы 42-й сессии ЦНИИ гастроэнтерологии “Принципы доказательной медицины в клиническую практику”. Москва, 2-3 марта 2016 г.

Principles of interferon-based antiviral treatment for chronic hepatitis C

E.Z. Burnevich, S.E. Shanitsina

New direct-acting antiviral agents are highly effective and safe in the treatment for chronic hepatitis C. Nevertheless, interferon-based antiviral treatment may be still used in a proportion of patients with HCV-infection. The review describes current indications for combination treatment with pegylated interferon-alpha and ribavirin (e.g. favourable IL-28B genotype, low viral load and absense of advanced liver fibrosis, HCV-2 and HCV-3 infection) ± direct-acting antiviral agents.

Key words. *Chronic hepatitis C, interferon-α, ribavirin, narlaprevir.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (1), 8-13.

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Возможности индивидуализации длительности двойной антитромбоцитарной терапии после острого коронарного синдрома

И.С. Явелов

Кафедра клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

В обзоре рассматриваются современные подходы к двойной антитромбоцитарной терапии у больных, перенесших острый коронарный синдром. Анализируются факты, определившие представления о ее оптимальной длительности.

Ключевые слова. *Острый коронарный синдром, антиагреганты, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, тикагрелор.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (1), 14-18.

Несмотря на современное лечение частота неблагоприятных исходов после острого коронарного синдрома (ОКС) остается неприемлемо высокой. Так, в ретроспективном когортном исследовании, объединившем сведения из несколько национальных баз данных Швеции о 97254 больных, госпитализированных с инфарктом миокарда (ИМ) с 1 июля 2006 по 30 июня 2011 года и остававшихся в живых в течение недели после выписки, совокупная частота сердечно-сосудистой смерти, несмертельного повторного ИМ или несмертельного инсульта в течение ближайшего года составила 18,3% [1]. У больных, не имевших указанных неблагоприятных исходов в первые 12 месяцев, их частота в последующие 3 года достигла 20,0%. При анализе британской электронной базы данных CALIBER у 15070 больных высокого риска, перенесших ИМ и остававшихся стабильными на протяжении ближайшего года, суммарная частота сердечно-сосудистой смерти, ИМ и инсульта в последующие 3 года составила 17,7% [2]. Соответственно, хотя после первого года у больных, перенесших ИМ, накопление неблагоприятных событий происходит уже не так быстро, за последующие 3 года их частота оказывается существенной. По данным британской и бельгийской частей регистра GRACE, за 5 лет смертность существенно не отличалась среди пациентов, перенесших ИМ со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ, ИМ без стойких подъемов сегмента ST или нестабильную стенокардию (19%, 22% и 17%, соответственно), причем в этих трех группах летальный исход наступил после выписки в 68%, 86% и 97% случаев, соответственно [3].

Причину возобновления ишемии миокарда после ОКС изучали в проспективном исследовании PROSPECT у 697 больных, которым было успешно проведено коронарное стентирование. Суммарная частота смерти от сердечных причин, остановки сердца, ИМ или госпитализации из-за нестабильной стенокардии за 3 года составила 20,4% и была самой высокой в первый год после ОКС [4]. При этом только половина случаев повторного ухудшения течения коронарной болезни сердца была обусловлена стенозом коронарной артерии, ответственным за развитие первичного ОКС, в то время как у остальных больных ухудшение было сопряжено с поражением других сегментов коронарного русла. Это свидетельствует о том, что вторичная профилактика ОКС должна быть направлена на предотвращение не только тромбоза стента, но и тромботических осложнений в других участках коронарного русла. С этой точки зрения ОКС можно рассматривать как маркер повышенного риска тромботических осложнений атеросклероза как системного заболевания, а длительное

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, РНИМУ

усиленное антитромботическое лечение – как попытку предотвратить клинически выраженное тромбообразование при разрыве ранимых атеросклеротических бляшек в коронарных артериях.

Все это свидетельствует о важности достаточно длительной профилактики неблагоприятных исходов после окончания стационарного этапа лечения ОКС. Одним из способов повышения эффективности вторичной профилактики коронарного тромбоза является усиление антитромбоцитарной терапии за счет использования сочетания двух антиагрегантов – ацетилсалициловой кислоты с одним из блокаторов $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов (клопидогрелом, тикагрелором или прасугрелом).

Доказательства целесообразности длительной двойной антитромбоцитарной терапии после ОКС

По данным крупного проспективного, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования CURE, добавление к ацетилсалициловой кислоте блокатора $P2Y_{12}$ рецептора тромбоцитов клопидогрела на 3-12 (в среднем 9) месяцев, начиная с первого дня лечения ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ, приводит к снижению суммарной частоты сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта преимущественно за счет предотвращения достаточно обширных ИМ [5]. Этот положительный эффект прослеживается вне зависимости от риска неблагоприятного течения заболевания и подхода к ведению больного. При последующем анализе оказалось, что положительный эффект двойной антитромбоцитарной терапии становится очевидным к концу первых суток, нарастает на протяжении ближайшего месяца и при продолжении подобного лечения [6]. Положительный эффект добавления к ацетилсалициловой кислоте клопидогрела продемонстрирован и при ОКС со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ в проспективных, рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях CLARITY-TIMI 28 и COMMIT-CCS 2 при проведении тромболитической терапии или отказе от реперфузионного лечения, однако длительность этих клинических испытаний не превышала 4 недель [7,8].

По данным крупного проспективного, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования PLATO, у отдельных категорий больных с ОКС (без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ при умеренном и высоком риске неблагоприятного течения заболевания или при планируемом первичном чрескожном коронарном вмешательстве) дополнительную пользу приносит сочетание ацетилсалициловой кислоты с тикагрелором, который по степени подавления функциональной активности тромбоцитов превосходит клопидогрел [9]. При этом преимущество тикагрелора перед клопидогрелом по эффективности нарастает на протяжении ближайшего года. Вместе с тем следует учитывать, что итоговый эффект применения тикагрелора может быть связан не только с его влиянием на функцию тромбоцитов [10].

Последствия прекращения двойной антитромбоцитарной терапии в первый год после ОКС достаточно хорошо изучены в ряде наблюдательных исследований и регистров на примере сочетания ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. Так, по данным ретроспективного когортного исследования, включавшего 3137 больных, прекращение приема клопидогрела и переход на монотерапию ацетилсалициловой кислотой в среднем через 9-10 месяцев после ОКС сопровождались заметным увеличением частоты “спонтанных” (ничем внешним не мотивированных и с большой вероятностью связанных с внутрикоронарным тромбозом) случаев ИМ или смерти в ближайшие 3 месяца [11]. Причем эта закономерность прослеживалась как при медикаментозном (неинвазивном) лечении заболевания, так и после чрескожного коронарного вмешательства, при отмене клопидогрела через 3, 6, 9 и более месяцев после ОКС, у больных без кровотечений и при учете различной приверженности к лечению.

Аналогичный результат был получен при ретроспективном анализе национального регистра ИМ в Дании (29268 больных) – прекращение терапии клопидогрелом было сопряжено с более высокой частотой ИМ или смерти в ближайшие 3 месяца. Эта закономерность отмечалась в течение года после ОКС как при медикаментозном (неинвазивном) лечении заболевания, так и после чрескожного коронарного вмешательства [12].

При анализе базы данных 7543 больных, выписанных из стационара с ИМ в Англии и Уэльсе, оформление рецептов на клопидогрел в первые 3 месяца, с 3-го по 11-й месяц и с 11-го по 12-й месяц после выписки ассоциировалось с более низким риском развития ИМ или смерти, а прекращение оформления рецептов на клопидогрел сопровождалось увеличением риска в 2,62 раза по сравнению с таковым у пациентов, у которых была возможность продолжать двойное антитромботическое лечение [13].

По данным Шведского регистра SWEDENHEART, включавшего сведения о 56440 больных с неосложненным течением заболевания в первые 3 месяца после ИМ (около 40% – с подъемами сегмента ST), продление терапии клопидогрелом сопровождалось снижением риска развития смерти, ИМ или инсульта, причем польза от более длительной двойной антитромбоцитарной терапии нарастала со временем [14]. Аналогичный результат был получен, когда за точку отсчета приняли 6 месяцев после ИМ. При дальнейшем анализе оказалось, что продление применения ацетилсалициловой кислоты в сочетании с клопидогрелом приносило пользу только больным, подвергшимся реваскуляризации миокарда, и было как минимум бесполезным, когда лечение было неинвазивным. Возможно, это было связано с достаточно низким риском неблагоприятных исходов у больных, которым в системе здравоохранения, нацеленной на инвазивное лечение ОКС, было решено не выполнять реваскуляризацию миокарда. Однако, с другой стороны, учитывая известные ограничения эпидемиологических исследований и регистров

(прежде всего – несбалансированность выделяемых подгрупп по показателям, способным оказать существенное влияние на эффективность лечения и прогноз), к этому результату следует относиться без излишнего энтузиазма.

По данным проспективного регистра PARIS, включавшего 5018 больных после коронарного стентирования, "плановое" прекращение двойной антитромбоцитарной терапии по усмотрению врача или ее временное прекращение и возобновление не оказывали неблагоприятного влияния на прогноз [15]. Однако внезапный и заведомо преждевременный "обрыв" двойной антитромбоцитарной терапии из-за кровотечения или недостаточной приверженности к лечению был сопряжен с увеличением риска сердечной смерти, крупных сердечных осложнений, "спонтанного" (ничем внешним не мотивированного и с большой вероятностью связанного с внутрикоронарным тромбозом) ИМ, несомненного или возможного тромбоза стента, а также потребности в инвазивном вмешательстве на том же стенозе. При этом наиболее опасными были первый месяц и особенно первая неделя после незапланированной отмены двойной антитромбоцитарной терапии.

Прекращение двойной антитромбоцитарной терапии особенно опасно в ранние сроки после коронарного стентирования. Так, по данным регистра, выполненного в Британской Колумбии и включавшего 15629 больных, перенесших коронарное стентирование, в случаях, когда первый рецепт на клопидогрел был оформлен более, чем через 3 дня после выписки, риск смерти и повторной госпитализации с ИМ в ближайший месяц достоверно увеличился в 5,5 и 3,1 раза, соответственно [16].

Таким образом, накопленные факты свидетельствуют о том, что длительность сочетанного применения ацетилсалициловой кислоты и блокатора $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов после ОКС должна составлять около года, что связано не только с необходимостью предотвратить повторные тромботические эпизоды в области атеросклеротической бляшки, ответственной за перенесенный ОКС (включая тромбоз установленного в пораженную коронарную артерию стента), но и с высокой вероятностью тромботических эпизодов в других участках коронарного русла. Соответственно, современные клинические рекомендации по лечению ОКС настаивают на важности продолжения двойной антитромбоцитарной терапии на протяжении ближайшего года после ОКС [17-21].

Возможность индивидуализации длительности двойной антиагрегантной терапии после ОКС

Не исключено, что длительность двойной антитромбоцитарной терапии можно уменьшить у больных с ОКС и исходно низким риском неблагоприятного течения заболевания, в том числе при использовании современных типов стентов, выделяющих лекарства (в частности, эверолимус или зотаролимус) и характеризующихся низкой тромбогенностью. С другой стороны, есть свидетельства в пользу продления двойной антитромбоцитарной терапии у больных с достаточно высоким риском неблагоприятного исхода.

На возможность сокращения длительности применения двух антиагрегантов у отдельных категорий больных после ОКС указывают приведенные выше результаты регистра SWEDENHEART [14]. После коронарного стентирования с использованием современных стентов, выделяющих эверолимус или зотаролимус, которые характеризуются низкой тромбогенностью, длительность двойной антитромбоцитарной терапии может быть сокращена до 3-6 месяцев, что по сравнению с продлением лечения до 1 года позволяет уменьшить риск развития крупных кровотечений [22]. Вместе с тем, только у части больных, включенных в рандомизированные контролируемые клинические исследования, в которых сравнивали различную длительность двойной антитромбоцитарной терапии после коронарного стентирования, вмешательство выполнялось при ОКС, причем он, как правило, характеризовался невысоким риском неблагоприятного течения заболевания. Соответственно, не ясно, до какой степени оправдано распространять этот подход на широкий круг больных с ОКС. Кроме того, с учетом приведенных выше соображений очевидно, что у пациентов, перенесших ОКС, речь идет не только о необходимости предотвращения тромбоза стента, но и профилактики тромботических осложнений в других участках коронарного русла. Поэтому при оценке возможности сокращения длительности усиленного антитромботического лечения после ОКС помимо особенностей имплантированного стента следует учитывать общий риск возникновения атеротромботических осложнений у данного больного. Такой подход в настоящее время не разработан. В рекомендациях Европейского кардиологического общества по лечению ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ от сентября 2015 года возможность отмены блокатора $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов с переходом на монотерапию ацетилсалициловой кислотой через 3-6 месяцев предусмотрена после установки стента, выделяющего лекарства, когда риск кровотечений у больного представляется высоким (класс IIb, степень доказанности А) [17]. Если необходима несердечная операция, которую нельзя отложить, или возникло кровотечение, отмена блокатора $P2Y_{12}$ рецепторов возможна минимум через 1 месяц после имплантации голометаллического стента и через 3 месяца после имплантации стента новой генерации, выделяющего лекарства (класс IIb, степень доказанности С).

Одно из первых доказательств пользы длительного сочетанного применения ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела было получено в исследовании CHARISMA, в котором подобный подход обеспечивал снижение риска развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта на 12% (p=0,046) у больных с документированным атеросклеротическим заболеванием и на 23% (p=0,031) у 3846 больных с ИМ в анамнезе при медиане длительности лечения 28 месяцев [23,24]. Однако

поскольку общий результат этого клинического исследования оказался отрицательным, выявленные тенденции не стали основой для принятия каких-либо клинических решений.

В крупном проспективном исследовании DAPT рандомизировали 9961 больного с имплантированным стентом, выделяющим лекарства (в 43% случаев при ОКС), через 12 месяцев после назначения двойной антитромбоцитарной терапии ацетилсалициловой кислотой в сочетании с клопидогрелом или прасугрелом. Их переводили на монотерапию ацетилсалициловой кислотой в сочетании с плацебо или продолжали двойную антитромбоцитарную терапию еще в течение 18 месяцев [25]. Продление двойной антитромбоцитарной терапии привело к снижению риска развития смерти, ИМ или инсульта на 29% ($p<0,001$), ИМ на 53% ($p<0,004$) и тромбоза стента на 71% ($p<0,001$) ценой увеличения риска возникновения умеренных и тяжелых кровотечений по критериям GUSTO на 61% ($p=0,001$), смертности от несердечно-сосудистых причин в 2,23 раза ($p=0,002$) и тенденции к росту общей смертности на 36% ($p=0,05$). При этом степень влияния на частоту ИМ превосходила ожидаемую только за счет снижения опасности тромбоза стента. Кривые накопления случаев ИМ и тромбоза стента со временем расходились, и в ближайший месяц после отмены блокатора $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов часть положительного эффекта была утрачена. Снижение риска ИМ и тромбоза стента отмечалось также в подгруппе больных, которым имплантировали стент в связи с ИМ [28]. Таким образом, в исследовании DAPT было показано, что продление двойной антитромбоцитарной терапии более 1 года может быть полезным не только за счет предупреждения поздних тромбозов стента, но и снижения риска тромботических осложнений в других участках коронарного русла. Однако подобный подход сопряжен с существенным риском кровотечений, которые могут нивелировать положительные аспекты вмешательства. Соответственно, такое решение требует повышенного внимания к отбору больных, у которых это оправдано. В чем заключаются особенности таких больных по результатам исследования DAPT определить сложно.

В крупном проспективном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании PEGASUS-TIMI 54 эффективность и безопасность применения ацетилсалициловой кислоты в сочетании с тикагрелором в течение 3 лет изучали у 21162 больных, перенесших ИМ в предыдущие 1-3 года и имевших дополнительные факторы риска неблагоприятного отдаленного прогноза заболевания (возраст ⩾65 лет, распространенный ИМ, многососудистая коронарная болезнь сердца, сахарный диабет и/или клиренс креатинина ниже 60 мл/мин) [27]. Оптимальное соотношение пользы и риска было отмечено при применении тикагрелора в дозе 60 мг два раза в сутки, которая обеспечивала снижение риска развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта на 16% ($p=0,004$) ценой увеличения частоты крупных кровотечений по критериям TIMI в 2,32 раза ($p<0,001$). При этом частота смертельных и внутричерепных кровотечений существенно не изменилась. В целом при длительном применении тикагрелора в дозе 60 мг два раза в сутки у каждых 10000 пациентов, начавших лечение, за 1 год удалось предотвратить 42 неблагоприятных исхода ценой возникновения 31 крупного кровотечения по критериям TIMI. Общая смертность существенно не изменилась. В дальнейшем было установлено, что пользу получали только больные, у которых перерыв между предшествующим приемом блокаторов $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов и 3-летней терапией тикагрелором не превышал 30 дней, что указывает на целесообразность достаточно длительного непрерывного использования блокатора $P2Y_{12}$ рецепторов у изученного контингента больных [28]. Более углубленный анализ, позволяющий выделить больных с наиболее благоприятным соотношением пользы и риска длительной двойной антитромбоцитарной терапии среди пациентов, включенных в исследование PEGASUS-TIMI 54, пока не проводился.

В 2005 году опубликован мета-анализ рандомизированных исследований, в которых изучали различную длительность двойной антитромбоцитарной терапии после ИМ [29]. В него были включены 6 клинических исследований в целом у 33435 больных. Продление терапии ацетилсалициловой кислоты в сочетании с блокатором $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов более 1 года (при средней длительности 31 месяц) по сравнению с переходом на монотерапию ацетилсалициловой кислотой в течение первого года сопровождалось снижением риска развития сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта на 22% ($p=0,001$), сердечно-сосудистой смерти на 15% ($p=0,03$), ИМ на 30% ($p=0,003$), инсульта на 19% ($p=0,02$) и тромбоза стента на 50% ($p=0,02$). При этом риск крупных кровотечений увеличился на 73% ($p=0,004$), а несердечно-сосудистая смертность и общая смертность существенно не изменились (относительный риск 1,03 и 0,92, соответственно).

Таким образом, больные, перенесшие ИМ, представляются на сегодняшний день наиболее подходящими кандидатами для продления двойной антитромбоцитарной терапии более одного года. Очевидно, это может оказаться оправданным при достаточно высоком риске ишемических (тромботических) осложнений (о котором может свидетельствовать, например, наличие дополнительных факторов риска, учитывавшихся при включении в исследование PEGASUS-TIMI 54), с одной стороны, и не слишком большой опасности развития серьезного кровотечения, способного нивелировать ожидаемую пользу от предотвращения внутрикоронарного тромбоза. В существующих клинических рекомендациях по ОКС возможность более продолжительной двойной антитромбоцитарной терапии у достаточно широкого круга больных впервые отмечена в обновленной версии рекомендаций Европейского кардиологического общества по лечению ОКС без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. В этих рекомендациях указано, что “назначение блокатора рецептора $P2Y_{12}$ тромбоцитов в дополнение к аспирину более, чем на 1 год, может

рассматриваться после тщательной оценки риска ишемических осложнений и кровотечений у конкретного больного" [17].

Заключение

В настоящее время рекомендуемая длительность сочетанного применения ацетилсалициловой кислоты с одним из блокаторов $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов у больных, перенесших ОКС и не имеющих показаний к длительному использованию лечебных доз антикоагулянтов, составляет 1 год. Категории больных, у которых возможно сокращение длительности двойной антитромбоцитарной терапии, еще не определены. В основном об этом предлагают вести речь после коронарного стентирования в случаях, когда возникает серьезное кровотечение или нельзя отложить инвазивное вмешательство с высоким риском геморрагических осложнений. Больше фактов накоплено в пользу продления двойной антитромбоцитарной терапии, которое может быть оправдано при высоком риске прогрессирования атеротромбоза у больных, перенесших ИМ. Поскольку увеличение длительности усиленного антитромботического лечения сопряжено с ростом опасности серьезных кровотечений, отбор больных для такого подхода требует оценки соотношения ожидаемой пользы и опасности осложнений в каждом конкретном случае. Однако многие практические аспекты такого выбора остаются невыясненными.

1. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. Eur Heart J 2015;36:1163-70.
2. Rapsomaniki E, Stogiannis D, Emmas C, et al., on behalf of PEGASUS-TIMI-54. Health outcomes in patients with stable coronary artery disease following myocardial infarction; construction of a PEGASUS-TIMI 54 like population in UK linked electronic health records. Eur Heart J 2014;35(suppl. 1):363.
3. Fox KAA, Carruthers KF, Dunbar DR, et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK–Belgian Study). Eur Heart J 2010;31:2755–64.
4. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al.; PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N Engl J Med 2011;364: 226-35.
5. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001;345:494-502.
6. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al.; on Behalf of the CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) Trial Investigators. Early and Late Effects of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. Circulation 2003;107:966-72.
7. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. N Engl J Med 2005;352:1179-89.
8. COMMIT (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled Trial. Lancet 2005;366: 1607–21.
9. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al., for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009; 361:1045-57.
10. Varenhorst C, Alström U, Braun O, et al. Causes of mortality with ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes. Heart 2014; DOI: 10.1136/heartjnl-2014-305619.
11. Ho PM, Peterson ED, Wang L, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary JAMA 2008;299:532-9.
12. Charlot M, Nielsen LH, Lindhardsen J, et al. Clopidogrel discontinuation after myocardial infarction and risk of thrombosis: a nationwide cohort study. Eur Heart J 2012;33:2527-34.
13. Boggon R, van Staa TP, Timmis A, et al. Clopidogrel discontinuation after acute coronary syndromes: frequency, predictors and associations with death and myocardial infarction—a hospital registry-primary care linked cohort (MINAP–GPRD). Eur Heart J 2011;32:2376-86.
14. Varenhorst C, Jensevik K, Jernberg T, et al. Duration of dual antiplatelet treatment with clopidogrel and aspirin in patients with acute coronary syndrome. Eur Heart J 2014;35:969-78.
15. Mehran R, Baber U, Steg PG, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. Lancet 2013;http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61720-1.
16. Cruden NL, Din JN, Janssen C, et al. Delay in filling first clopidogrel prescription after coronary stenting is associated with an increased risk of death and myocardial infarction. JAHA 2014;3:e000669..
17. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37:267-315.
18. 2014 AHA/ACC Guidelines for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;130:e344-e426.
19. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2012;33:2569-619.
20. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. JACC 2013;61: 485-510.
21. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2014;35:2541-619.
22. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. Lancet 2015;385:2371-82.
23. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al.; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. N Engl J Med 2006;354:1706-17.
24. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. JACC 2007;49:1982-8.
25. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, for the DAPT Study Investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. N Engl J Med 2014; 371:2155-66.
26. Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, et al. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction. JACC 2015;65:2211-21.
27. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al., for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med 2015;372:1791-800.
28. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. Eur Heart J 2015; http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv531.
29. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J 2016;37:390-9.

Customized antiplatelet treatment duration after acute coronary syndrome

I.S. Yavelov

A review article summarizes the current approaches to the dual antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome and the evidence supporting its duration.

Key words. *Acute coronary syndrome, antiplatelet agents, acetylsalicylic acid, clopidogrel.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (1), 14-18.

Новые пероральные антикоагулянты при фибрилляции предсердий: ошибки и практические аспекты применения

С.В. Моисеев

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

В обзоре литературы рассматриваются различные практические аспекты применения новых пероральных антикоагулянтов для профилактики ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий, в том числе показания к назначению, выбор дозы, возможность антикоагуляции при угрозе кровотечения, тактика лечения после ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки и др.

Ключевые слова. *Фибрилляция предсердий, новые пероральные антикоагулянты, ривароксабан, апиксабан, дабигатран.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (1), 19-25.

Прямые пероральные ингибиторы фактора Xa (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) или тромбина (дабигатран) постепенно вытесняют варфарин в профилактике ишемического инсульта и других тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий (ФП). В 2015 году частота их применения у пациентов с впервые выявленной ФП превысила частоту назначения антагонистов витамина К как в Европе, так и в США [1]. В целом применять новые пероральные антикоагулянты проще, чем варфарин, в связи с отсутствием необходимости в титровании дозы и мониторировании антикоагулянтного действия и более редким взаимодействием с другими лекарственными средствами и пищевыми продуктами. Тем не менее, при лечении этими препаратами возникают вопросы или допускаются ошибки, которые нередко связаны с тем, что врачи ориентируются на свой прошлый опыт применения варфарина и других непрямых антикоагулянтов. В данной статье рассматриваются практические аспекты лечения новыми прямыми антикоагулянтами, которые недавно были обобщены в рекомендациях Европейской ассоциации аритмологов [2].

Кому назначать новые прямые антикоагулянты?

Целесообразность антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной ФП оценивают на основании индекса CHA_2DS_2-VASc (табл. 1) [3], значение которого не зависит от типа ФП (постоянная или рецидивирующая форма). Если значение индекса составляет 2 и более, т.е. при наличии по крайней мере двух факторов риска, таких как пожилой возраст, артериальная гипертония, сахарный диабет и др., необходимо назначить пероральный антикоагулянт, в том числе пациентам, перенесшим единственный документированный эпизод ФП [4]. Аспирин, особенно в виде монотерапии, по эффективности в профилактике инсульта у больных с ФП уступает антикоагулянтам и не имеет особых преимуществ по безопасности, особенно у пожилых людей, поэтому применение антиагрегантов обосновано только у небольшой части пациентов, которые отказываются от любой антикоагулянтной терапии. Лечение антикоагулянтами нецелесообразно у пациентов в возрасте <65 лет с изолированной формой ФП (CHA_2DS_2-VASc = 0), в том числе у женщин, хотя в последнем случае значение CHA_2DS_2-VASc составляет 1, так как женский пол сам по себе служит фактором риска развития инсульта [2]. Тактика ведения пациентов с индексом CHA_2DS_2-VASc, равным 1, в зарубежных рекомендациях четко не определена. В руководстве Европейского общества кардиологов указано, что у таких больных антикоагулянтная терапия возможна, а решение о ее назначении следует принимать с учетом риска кровотечений и предпочтений пациента [2]. Последняя рекомендация представляется не совсем понятной, так как предпочтения больного все же должны формироваться под

ТАБЛИЦА 1. 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 аорта

Адрес: Москва, 119435, Россолимо, 11/5

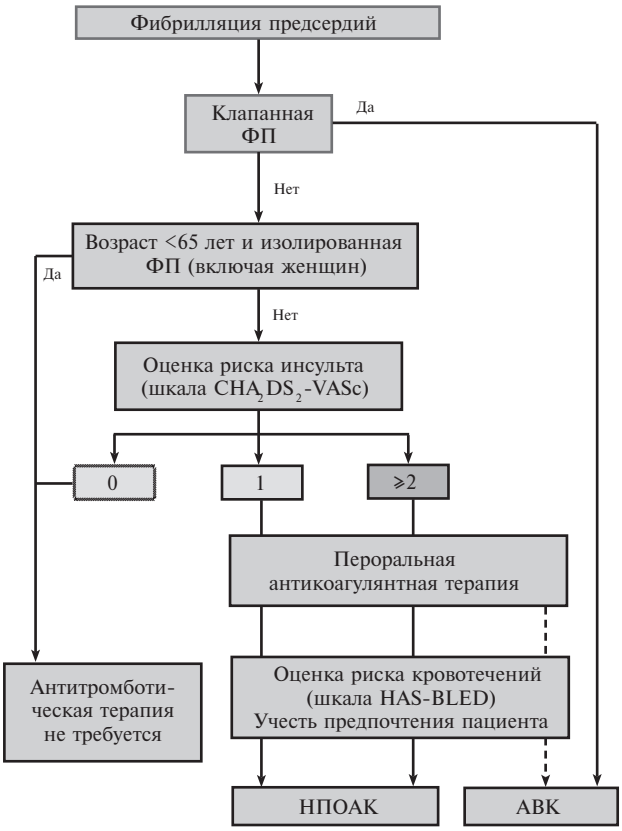

Рис. 1. Показания к антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП. Линия: сплошная - лучший вариант; пунктирная - альтернативный вариант. НПОАК - новый пероральный антикоагулянт; АВК = антагонист витамина К.

влиянием врача. В американских рекомендациях, опубликованных в 2014 г., пациентам с пограничным значением индекса CHA_2DS_2-VASc предлагается не назначать антитромботическую терапию, однако все же отмечена возможность применения пероральных антикоагулянтов или аспирина [5]. Таким образом, и европейские, и американские эксперты допускают возможность антикоагулянтной терапии у пациентов с индексом CHA_2DS_2-VASc, равным 1, но не считают ее обязательной. Тем не менее, в российском руководстве по диагностике и лечению ФП, разработанном в 2012 г. под эгидой Российского кардиологического общества, Всероссийского научного общества аритмологов и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России, терапия пероральными антикоагулянтами рекомендуется всем пациентам с индексом CHA_2DS_2-VASc, равном 1 и выше, исключая женщин в возрасте до 65 лет с изолированной ФП (рис. 1) [6].

На практике врачи далеко не всегда выполняют рекомендации по антикоагулянтной терапии. Например, в регистре GARFIELD-AF в первой когорте, в которую в разных странах мира были включены более 10000 пациентов с ФП, антикоагулянты не получали 38,0% больных с индексом CHA_2DS_2-VASc ⩾2 [7]. В то же время антикоагулянты применяли у 42,5% пациентов, у которых отсутствовали дополнительные факторы риска ишемического инсульта. По данным регистра GLORIA-AF, результаты которого были опубликованы в 2015 году, доля пациентов с ФП и индексом CHA_2DS_2-VASc ⩾2, не получавших какие-либо антитромботические препараты или принимавших только аспирин, составила 9,8% в Европе, 21,7% в Северной Америке и 42,7% в Азии [1]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что в последние годы частота назначения антикоагулянтов пациентам с ФП достигла оптимального уровня в европейских странах, однако остается недостаточной в других регионах мира.

Новые пероральные антикоагулянты или варфарин?

Условием эффективной терапии варфарином является регулярный контроль антикоагуляции. Соответственно, первоначально новые пероральные антикоагулянты рекомендовали назначать в тех случаях, когда постоянное мониторирование международного нормализованного отношения (МНО) оказывалось невозможным, например, из-за нежелания пациентов или по другим причинам, или лечение варфарином не позволяло удерживать МНО в терапевтическом диапазоне (2,0-3,0). Однако в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов указано, что новые пероральные антикоагулянты целесообразно назначать подавляющему большинству пациентов с ФП, нуждающихся в антикоагулянтной терапии [3]. Такие же рекомендации содержатся и в российском руководстве: "*Новые пероральные антикоагулянты более эффективны, безопасны и удобны в использовании, чем антагонисты витамина К. Поэтому при наличии показаний к пероральным антикоагулянтам у большинства больных с ФП следует рассмотреть применение одного из новых пероральных антикоагулянтов – либо прямого ингибитора тромбина (дабигатрана), либо перорального ингибитора фактора свертывания крови Ха (например, ривароксабана, апиксабана) – вместо антагонистов витамина К в подобранной дозе (МНО 2,0-3,0)*" [6]. Основанием для "расширения" показаний к применению прямых ингибиторов факторов свертывания крови послужили результаты рандомизированных контролируемых исследований (ROCKET-AF, RE-LY, ARISTOTLE, ENGAGE, AF-TIMI 48), в которых препараты этой группы по крайней мере не уступали антагонистам витамина К по эффективности и имели преимущества по безопасности. Например, в исследовании ROCKET-AF терапия ривароксабаном (Ксарелто) в дозе 20 мг в выборке пациентов, выделенной в соответствии с полученным лечением, привела к снижению риска развития инсульта и системных эмболий на 21% по сравнению с варфарином в подобранной по МНО дозе [8,9]. При этом лечение ривароксабаном ассоциировалось со снижением риска смертельных и жизнеугрожающих геморрагических осложнений, а также геморрагического инсульта (на 41%). Эффективность и безопасность ривароксабана в профилактике инсульта у больных с ФП подтверждены и в исследова-

ниях, которые проводились в обычной клинической практике [10], в частности в проспективном наблюдательном исследовании XANTUS, в которое в 311 центрах в различных странах мира, включая Россию, были включены 6784 больных с ФП [11]. В этом исследовании была показана низкая частота как кровотечений, так и ишемического инсульта при лечении ривароксабаном. Важность подобных исследований определяется тем, что они позволяют оценить, насколько результаты рандомизированных клинических исследований воспроизводятся в обычной клинической практике. Следует отметить, что исследование XANTUS было проспективным, что повышает надежность полученных результатов и позволяет снизить риск ошибок, которые возможны при ретроспективном анализе.

Ключевое значение для эффективности варфарина в профилактике инсульта у пациентов с ФП имеет процент времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (*time within therapeutic range* – TTR), т.е. от 2,0 до 3,0. A. Gallagher и соавт. в крупном когортном исследовании оценивали риск ишемического инсульта и смерти в зависимости от этого показателя [12]. В исследование были включены 27458 пациентов с ФП, получавших варфарин (по крайней мере 3 измерения МНО), и 10449 больных, которым не проводили антитромботическую терапию. У пациентов с TTR>70% риск развития инсульта снизился на 79% по сравнению с таковым у больных со значением этого показателя ⩽30% (относительный риск 0,21; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,18-0,25). Сходные результаты были получены при анализе смертности пациентов. В исследовании ROCKET AF среднее значение TTR отличалось в различных географических регионах: в странах Восточной Европы, включая Россию, оно составило около 50% и было ниже, чем в Западной Европе и Канаде/США [13]. Географическая вариабельность этого показателя в основном отражала значение процента времени нахождения МНО в пределах <2,0, которое указывает на неэффективность антикоагуляции. В Канаде/США этот показатель составлял 19,9%, а в странах Восточной Европы – 35,2%. При интерпретации этих данных следует учитывать, что они были получены в контролируемом исследовании, которое проводилось в соответствии с “жестким” протоколом и предполагало регулярные визиты пациентов к врачам. В реальной клинической практике можно ожидать худших результатов мониторирования МНО. Например, в регистре ORBIT-AF, проводившемся в США, было показано, что только 59% значений МНО при лечении варфарином у 5210 больных с ФП находились в терапевтическом диапазоне, причем результаты лечения были хуже всего у пациентов с самым высоким расчетным риском инсульта и кровотечения [14].

Для прогнозирования результатов применения варфарина предложено использовать индекс SAMe-TT_2R_2 (табл. 2) [15]. Значение этого индекса >2 (например, курящая женщина с артериальной гипертонией и признаками атеросклероза коронарных или периферических артерий) указывает на низкую вероятность достижения TTR, равного по крайней мере 65% или 70%, при лечении антагонистами витамина К и, соответственно, служит дополнительным доводом в пользу выбора новых непрямых антикоагулянтов. Необходимо подчеркнуть, что низкое значение индекса SAMe-TT_2R_2 нельзя считать показанием к применению варфарина, а высокое значение – противопоказанием к лечению этим препаратом. Значение индекса может служить лишь дополнительным ориентиром при назначении антиоагулянтной терапии.

ТАБЛИЦА 2. Индекс SAMe-TT_2R_2

Факторы	Баллы
Женский пол	1
Возраст <60 лет	1
Медицинский анамнез*	1
Лечение (препараты, которые могут взаимодействовать с варфарином, например, амиодарон)	1
Курение (в течение предыдущих 2 лет)	2
Раса (не белая)	2
Максимальное значение	8

Примечание: *два из следующих: артериальная гипертония, сахарный диабет, коронарная болезнь сердца, инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий, инсульт в анамнезе, заболевание легких, дисфункция печени или почек

К возможным недостаткам новых пероральных антикоагулянтов нередко относят отсутствие специфических антидотов. Хотя подобные препараты в настоящее время разрабатываются и, вероятно, вскоре будут зарегистрированы, однако они могут оказаться мало доступными для российских врачей. Тем не менее, в случае развития кровотечения на фоне терапии новыми пероральными антикоагулянтами большинству пациентов достаточно обычного консервативного лечения, так как самым эффективным “антидотом” является время (показатели свертывания восстанавливаются в течение 12-24 ч после отмены этих препаратов). Например, в исследовании XANTUS применение специальных средств (концентрата протромбинового комплекса, транексамовой кислоты или этамзилата) для остановки большого кровотечения потребовалось всего 6 из 6784 больных с ФП, получавших в течение года ривароксабан [11].

Как выбрать новый пероральный антикоагулянт?

В современных руководствах отсутствуют четкие указания по поводу того, какому новому пероральному антикоагулянту следует отдавать предпочтение. Это связано с двумя обстоятельствами. С одной стороны, эффективность и безопасность всех препаратов этой группы по сравнению с варфарином были установлены в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях и сегодня не вызывают сомнения. С другой стороны, эти исследования были достаточно неоднородными, а прямые сравнительные исследования новых пероральных антикоагулянтов не проводились, что не позволяет делать какие-либо однозначные выводы по поводу их сравнительной эффективности или безопасности. При

выборе препарата обычно предлагается учитывать "некоторые" характеристики пациентов, приверженность, переносимость и стоимость лечения [6]. Особенности пациентов, которые следовало бы учитывать при назначении нового перорального антикоагулянта, в современных рекомендациях четко не определены. В российском руководстве отмечено, что в случае развития острого коронарного синдрома на фоне приема дабигатрана он может быть заменен на ривароксабан или апиксабан, так как в клинических исследованиях частота инфаркта миокарда при применении первого препарата была несколько выше, чем в группе варфарина, в то время как ривароксабан и апиксабан вызывали снижение риска инфаркта миокарда (хотя и недостоверное) по сравнению с антагонистом витамина К [6]. Сходные данные были получены при мета-анализе 27 рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучались три новых пероральных антикоагулянта. Лечение ривароксабаном и апиксабаном ассоциировалось со снижением риска развития острого коронарного синдрома по сравнению с дабигатраном [15]. По мнению экспертов Европейской ассоциации аритмологов дабигатран, который в основном выводится почками, вероятно, не следует считать препаратом первой линии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), особенно 3-4 стадии, хотя его применение возможно у пациентов со стабильной функцией почек [2]. С точки зрения приверженности к лечению очевидны преимущества ривароксабана, который назначают один раз в день [16].

Что такое "неклапанная" фибрилляция предсердий?

При эхокардиографии у пациентов с ФП нередко определяются изменения клапанов сердца, поэтому возникает вопрос, что понимать под термином "неклапанная" фибрилляция предсердий, которая обосновывает назначение новых пероральных антикоагулянтов. Неклапанной ФП считают при отсутствии средне-тяжелого и тяжелого митрального стеноза (обычно ревматического происхождения) или механического протеза клапанов сердца [2]. Таких пациентов исключали из исследований новых пероральных антикоагулянтов. В то же время пациентов с другими изменениями клапанов (например, с митральной регургитацией, умеренным аортальным стенозом) включали в клинические исследования, а ФП в таких случаях классифицируют как "неклапанную". Соответственно, им могут быть назначены новые пероральные антикоагулянты. Опыт изучения препаратов этой группы у пациентов с биологическими протезами клапанов сердца, а также больных, перенесших реконструктивные операции на митральном клапане, ограничен. Эксперты Европейской ассоциации аритмологов допускают лечение новыми пероральными антикоагулянтами у таких пациентов, но рекомендуют отложить их назначение на 3 месяца после имплантации биологического протеза и на 3-6 месяцев после реконструкции митрального клапана [2].

Можно ли назначать антикоагулянты при угрозе кровотечения?

Перед назначением антикоагулянтов пациентам с ФП следует взвесить риск развития ишемического инсульта и кровотечений. Для оценки угрозы геморрагических кровотечений используют шкалу HAS-BLED, которая предполагает анализ различных факторов риска (артериальная гипертония, нарушение функции почек или печени, инсульт, кровотечение в анамнезе, лабильное МНО, возраст старше 65 лет, прием некоторых лекарств или алкоголя) (табл. 3). Некоторые из них учитываются и при оценке риска развития инсульта на основании индекса CHA_2DS_2-VASc (артериальная гипертония, инсульт в анамнезе, пожилой возраст), поэтому увеличение риска инсульта может сопровождаться более высокой вероятностью кровотечений. Риск геморрагических осложнений считают высоким при наличии по крайней мере 3 из перечисленных факторов риска. Само по себе высокое значение индекса HAS-BLED не является основанием для отказа от антикоагулянтной терапии [3,6], а некоторые факторы риска могут быть модифицированы, например, отмена нестероидных противовоспалительных препаратов (или по крайней мере ограничение их применения), способствующих развитию язвы желудка и подавляющих агрегацию тромбоцитов, или адекватное лечение артериальной гипертонии. В клинической практике по крайней мере треть пациентов с ФП принимают антикоагулянты в сочетании с аспирином, хотя подавляющее большинство из них, в том числе страдающих стабильной коронарной болезнью сердца, не нуждаются в комбинированной антитромботической терапии (исключение составляют пациенты, перенесшие острый коронарный синдром или стентирование артерий менее 1 года назад) и могут принимать только новый пероральный антикоагулянт [2]. Тем более терапия двумя

ТАБЛИЦА 3. Индекс риска кровотечений HAS-BLED

	Клиническая характеристика	Баллы
H	Гипертония	1
A	Нарушение функции печени или почек (по 1 баллу)	1 или 2
S	Инсульт	1
B	Кровотечение	1
L	Лабильное МНО	1
E	Возраст >65 лет	1
D	Лекарства или алкоголь (по 1 баллу)	1 или 2
	Максимальное значение	9

Примечание: Гипертония – систолическое АД >160 мм рт. ст., нарушение функции почек – диализ, трансплантация почки или сывороточный креатинин ⩾200 ммоль/л, нарушение функции печени – хроническое заболевание печени (например, цирроз) или биохимические признаки серьезного поражения печени (например, уровень билирубина по крайней мере в 2 раза выше верхней границы нормы в сочетании с повышением активности АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы и т.д.), кровотечение – кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечению, лабильное МНО – нестабильное/высокое МНО или недостаточный срок сохранения МНО в целевом диапазоне (например, <60% времени), лекарства/алкоголь – сопутствующий прием лекарств, таких как антитромбоцитарные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, или злоупотребление алкоголем.

антитромботическими препаратами необоснована при высоком риске геморрагических осложнений. После кровотечения, развившегося на фоне антикоагулянтной терапии, врачи нередко переводят пациентов с пероральных антикоагулянтов на аспирин, считая его более безопасным. Мнение о лучшей переносимости аспирина по сравнению с новыми пероральными антикоагулянтами не соответствует действительности, а по эффективности он существенно уступает последним. Например, в исследовании AVERROES, в котором сравнивали апиксабан и аспирин у 5599 больных с ФП, частота больших кровотечений, в том числе внутричерепных, достоверно не отличалась между двумя группами, в то время как риск развития ишемического инсульта и системных эмболий в группе апиксабана был в 2 раза ниже, чем при лечении аспирином [17].

Среди больших геморрагических осложнений, развивающихся при лечении антикоагулянтами, преобладают желудочно-кишечные кровотечения. В некоторых рандомизированных клинических исследованиях риск их развития при лечении новыми пероральными антикоагулянтами был выше, чем в группе варфарина. Однако при мета-анализе когортных исследований при применении ривароксабана не было выявлено увеличения риска желудочно-кишечных кровотечений, в то время как при лечении дабигатраном он был повышен только при назначении дозы 150 мг два раза в сутки [18]. По мнению ведущих экспертов, занимающихся изучением ФП [19]: (1) желудочно-кишечное кровотечение, даже на фоне антикоагуляции, обычно не приводит к смерти или стойкой инвалидизации, поэтому решение об антикоагулянтной терапии следует принимать в основном с учетом необходимости профилактики инсульта; (2) термин “высокий риск желудочно-кишечного кровотечения” неопределенный; например, у пациентов с кровотечением из язвы, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, высокий риск отсутствует после рубцевания язвы и эрадикации микроорганизма; (3) риск желудочно-кишечного кровотечения увеличивается при одновременном применении антитромбоцитарных препаратов, включая аспирин; (4) лечение новыми пероральными антикоагулянтами может быть возобновлено после остановки кровотечения. Таким образом, у пациентов с реальной или мнимой угрозой желудочно-кишечного кровотечения не следует отказываться от антикоагулянтной терапии. Однако в таких случаях нецелесообразно одновременно назначать аспирин или другие препараты, повышающие риск кровотечения. При необходимости могут быть использованы ингибиторы протонной помпы.

Выбор дозы новых пероральных антикоагулянтов

Дозу варфарина подбирают индивидуально на основании МНО, в то время как новые пероральные антикоагулянты назначают в фиксированных дозах. Измерять МНО при лечении последними не имеет смысла [2]. Тем более нельзя использовать результаты его измерения для выбора дозы или решения каких-то других практических вопросов, например, оценки риска кровотечений. Мониторирование других показателей свертывания крови при лечении новыми пероральными антикоагулянтами также нецелесообразно, так как критерии их оценки четко не определены [2]. Необходимо учитывать, что схемы дозирования новых пероральных антикоагулянтов по различным показаниям отличаются. Ривароксабан у пациентов с неклапанной ФП применяют в дозе 20 мг один раз в день, дабигатран – в дозе 150 мг два раза в день, апиксабан – в дозе 5 мг два раза в день. Менять рекомендуемые в инструкции дозы не следует, так как их эффективность и безопасность установлены в рандомизированных контролируемых исследованиях. Нельзя также ориентироваться на дозы, зарегистрированные по другим показаниям. Врачи нередко занижают дозы новых пероральных антикоагулянтов, стремясь обезопасить пациентов от кровотечений, хотя подобная практика чревата увеличением частоты тромбоэмболических осложнений, а судить о безопасности и эффективности более низких доз новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной ФП сложно, так как они не изучались в соответствующих клинических исследованиях. При оценке баланса между пользой и риском необходимо учитывать, что угрожающие жизни кровотечения при лечении антикоагулянтами встречаются редко, в то время как ишемический инсульт, развившийся при неадекватной коагуляции, может привести к инвалидизации и смерти пациента. По данным канадского исследования [20], пациенты чаще отклоняются от рекомендуемой схемы дозирования при назначении препаратов, которые следует принимать два раза в день. Около трети больных с ФП сообщили, что они принимают дабигатран или апиксабан один, а не два раза в день, как указано в инструкции по применению. Вероятно, это отражает желание сделать терапию более удобной, так как приверженность к лечению ривароксабаном, который назначают один раз в день, была выше, а доля пациентов, рассматривающих возможность прекращения антикоагулянтной терапии, при применении этого препарата была достоверно ниже (8%), чем при лечении дабигатраном (18%) или апиксабаном (27%).

Новые пероральные антикоагулянты частично выводятся почками (в большей степени – дабигатран и в меньшей – ривароксабан и апиксабан), поэтому их дозы снижают у пациентов с ХБП. Рекомендуемая доза ривароксабана у пациентов с клиренсом креатинина менее 50 мл/мин (примерно соответствует 3 стадии ХБП) составляет 15 мг один раз в день [19]. Эффективность и безопасность этой дозы были установлены проспективно в исследовании ROCKET AF, в котором пациентов с ФП стратифицировали по клиренсу креатинина и выбирали соответствующую дозу препарата. При снижении дозы апиксабана до 2,5 мг два раза в сутки учитывают не только функцию почек (концентрация креатинина в плазме ⩾1,5 мг/дл, или 133 ммоль/л), но и возраст (80 лет и старше) и массу тела (60 кг и менее) [20]. В инструкции по применению дабигатрана

указано, что основаниями для снижения дозы до 110 мг два раза в сутки по усмотрению врача могут служить возраст 65 лет и старше, снижение клиренса креатинина до 30-50 мл/мин, лечение ингибиторами Р-гликопротеина (амиодароном, хинидином или верапамилом), увеличивающими экспозицию препарата, или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе [21]. Некоторую неопределенность вызывают слова "по усмотрению врача", так как не совсем понятно, следует ли все-таки снижать дозу в указанных случаях и если да, то когда.

В контролируемых клинических исследованиях у больных с ХБП 3 стадии новые пероральные антикоагулянты по эффективности и безопасности по крайней мере не уступали варфарину и могут быть альтернативой последнему [22]. Дабигатран не рекомендуется применять у пациентов с клиренсом креатинина <30 мл/мин. Ривароксабан и апиксабан в сниженных дозах могут быть использованы у пациентов с ХБП не только 3, но и 4 стадии, хотя их польза у пациентов с более тяжелым нарушением функции почек не установлена. Все новые пероральные антикоагулянты противопоказаны больным, получающим лечение диализом.

Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака

Антикоагулянтная терапия приводит к снижению, но не полному устранению риска развития ишемического инсульта. Кроме того, у части больных с ФП инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА) развиваются до назначения антикоагулянтов. Оптимальные сроки возобновления или назначения антикоагулянтной терапии после ТИА или ишемического инсульта в клинических исследованиях не изучались. Эксперты Европейской ассоциации аритмологов предлагают придерживаться правила "1-3-6-12 дней" [2]. У пациентов с ТИА, развившейся на фоне ФП, пероральные антикоагулянты могут быть назначены в первый день. Если пациент уже получает лечение антикоагулянтами, то оно должно быть продолжено. У пациентов с легким инсультом (<8 баллов по шкале NIHSS) терапия пероральными антикоагулянтами может быть начата через 3 дня или после исключения внутричерепного кровотечения с помощью компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ). У пациентов со средне-тяжелым (8-16 баллов по шкале NIHSS) или тяжелым (>16 баллов по шкале NIHSS) инсультом антикоагулянтную терапию начинают или возобновляют через 5-7 дней и 12-14 дней, соответственно. В последнем случае необходимо повторно проводить КТ или МРТ для исключения геморрагической трансформации ишемического инсульта. Пациентам с ФП и легким или среднетяжелым атеросклерозом сонных артерий, как и стабильной коронарной болезнью сердца, показано лечение только пероральными антикоагулянтами без антиагрегантов. При наличии тяжелого стеноза следует провести оперативное вмешательство, а не стентирование, что позволяет избежать высокого риска кровотечений на фоне лечения тремя антитромботическими препаратами после стентирования.

Заключение

В статье, конечно, рассматриваются далеко не все практические аспекты применения новых пероральных антикоагулянтов. Например, отдельного обсуждения заслуживает проблема лечения этими препаратами в сочетании с аспирином и другими антиагрегантами у больных, перенесших острый коронарный синдром или стентирование коронарных и других артерий. Важное значение имеют тактика применения антикоагулянтов у пациентов, нуждающихся в плановых или неотложных хирургических вмешательствах, переход с одного антикоагулянта на другой, ошибки при применении (например, пропуск дозы), возможность взаимодействия с другими лекарственными средствами, сроки возобновления антикоагуляции после состоявшегося кровотечения и т.п. Ответы на некоторые из этих вопросов можно найти в инструкциях по применению соответствующих препаратов, хотя многие аспекты антикоагулянтной терапии нуждаются в дальнейшем изучении.

1. Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, Teutsch C, Diener HC, Dubner SJ, et al. Antithrombotic treatment patterns in 10,871 patients with newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation: The GLORIA-AF Registry, phase II. Am J Med 2015 Aug 1. pii: S0002-9343(15)00687-7.
2. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. Europace 2015;17(10):1467-507.
3. Camm AJ, Kip G, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser S, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Europ Heart J 2012;33:2719–47.
4. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. Eur Heart J. 2016 Feb 4. pii: ehv643 [Epub ahead of print].
5. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2014;64:2246–80.
6. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Попов С.В., Ревишвили А.Ш., Шубик Ю.В. и др. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. 2012.
7. Kakkar AK, Mueller I, Bassand J-P, Fitzmaurice DA, Goldhaber SZ, Goto S, et al. Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: perspectives from the international, observational, prospective GARFIELD Registry. PLoS ONE 2013;8(5):e63479.
8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365(10):883-91.
9. Моисеев В.С., Чельцов В.В. Современный взгляд на профилактику инсульта при фибрилляции предсердий: исследования ROCKET AF и J-ROCKET AF. Клин фармакол тер 2012;21(3):32-8.
10. Моисеев С.В. Эффективность новых пероральных антикоагулянтов в профилактике инсульта у больных с фибрилляцией предсердий в клинической практике. Клин фармакол тер 2015;24(5):11-6.
11. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, Hess S, Kirchhof P, Kuhls S, et al, on behalf of the XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur Heart J 2015 Sep 1. pii: ehv466. [Epub ahead of print].
12. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. Thromb Haemost 2011;106:968–77.
13. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, Mahaffey KW, Lokhnygina Y, Pan G, et al; ROCKET AF Investigators. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. J Am Heart Assoc 2013;2(1):e000067.
14. Pokorney SD, Simon DN, Thomas L, Fonarow GC, Kowey PR, Chang P, et al. Patients' time in therapeutic range on warfarin among US patients with atrial fibrillation: Results from ORBIT-AF registry. Am Heart J 2015;170:141-48.
15. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. Br J Clin Pharmacol 2014;78(4):707-17.
16. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, et al. New oral anticoagulants in atrial fibrillation and acute coronary syndromes: ESC Working Group on Thrombosis-Task Force on Anticoagulants in Heart

Disease position paper. J Am Coll Cardiol 2012;59(16):1413-25.
17. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;364(9):806-17.
18. He Y, Wong I, Li X, Anand S, Leung W, Siu C, Chan E. The association between Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and gastrointestinal bleeding: a meta-analysis of observational studies. Br J Clin Pharmacol 2016 Feb 17. doi: 10.1111/bcp.12911. [Epub ahead of print]
19. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. Eur Heart J. 2016 Feb 4. pii: ehw069. [Epub ahead of print].
20. Andrade JG, Krahn AD, Skanes AC, Purdham D, Ciaccia A et al. Values and preferences of physicians and patients with nonvalvular atrial fibrillation receiving oral anticoagulation therapy for stroke prevention. Can J Cardiol 2015, doi: 10.1016/j.cjca.2015.09.023.
21. Инструкция по применению препарата Ксарелто.
22. Инструкция по применению препарата Эликвис.
23. Инструкция по применению препарата Прадакса.
24. Моисеев С.В., Киякбаев Г.Г., Фомин В.В. Новые пероральные антикоагулянты в профилактике инсульта у больных с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. Клин фармакол тер 2015;24(3):5-11.

New oral anticoagulants in atrial fibrillation: practical considerations

S.V. Moiseev

The review of literature summarizes the different practical issues of new oral anticoagulants administration for prevention of ischemic stroke in atrial fibrillation, e.g. indications for treatment, choice of dosage, anticoagulation in patients with increased risk of bleeding, previous stroke or transient ischemic attack etc.

Key words. *Atrial fibrillation, new oral anticoagulants, rivaroxaban, apixaban, dabigatran.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (1), 19-25.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Влияние 10-летней ферментозаместительной терапии агалсидазой альфа на поражение сердца при болезни Фабри

C. Kampmann[1], A. Perrin[2], M. Beck[3]

[1]Section Head for Congenital Heart Defects, Center for Pediatric and Adolescent Medicine, University Medical Center, University of Mainz, Germany, [2]Statistical Programmer, Rare Diseases Business Unit, Global Outcomes Research, Shire, Zug, Switzerland, [3]Professor Emeritus, Department of Pediatrics, University Medical Center, University of Mainz, Germany

Цель. Изучить влияние длительной терапии агалсидазой альфа на кардиомиопатию при болезни Фабри у взрослых.

Материал и методы. При ретроспективном анализе данных, полученных в одном центре (Майнц, Германия), было установлено, что 45 взрослых пациентов с болезнью Фабри (21 мужчина, 24 женщины) получали агалсидазу альфа в течение около 10 лет. У этих больных оценивали клинические и эхокардиографические признаки поражения сердца, а также функцию почек до и во время терапии агалсидазой альфа.

Результаты. Через 10 лет после начала лечения агалсидазой альфа тяжесть сердечной недостаточности уменьшилась по крайней мере на один функциональный класс у 22 из 42 пациентов, а стенокардия не изменилась или уменьшилась у 41 из 42 больных. В тех случаях, когда перед началом лечения гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) отсутствовала, во время терапии она не развивалась, а у пациентов с исходной ГЛЖ масса миокарда левого желудочка снизилась.

Заключение. Лечение агалсидазой альфа в течение примерно 10 лет предупреждает прогрессирование и уменьшает проявления кардиомиопатии при болезни Фабри.

Ключевые слова. *Агалсидаза альфа, кардиомиопатия, ферментозаместительная терапия, болезнь Фабри, гипертрофия левого желудочка, лизосомная болезнь накопления.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (1), 26-31.

Статья была впервые опубликована в открытом доступе в журнале Orphanet Journal of Rare Diseases 2015;10:125.

Болезнь Фабри – редкое наследственное заболевание, сцепленное с Х-хромосомой и характеризующееся накоплением гликосфинголипидов в различных органах и тканях. При болезни Фабри отмечаются мутации в гене α-галактозидазы А (*GLA*), которые приводят к функциональному дефициту фермента. Снижение активности α-галактозидазы А вызывает прогрессирующее накопление гликофосфолипидов, преимущественно глоботриаозилцерамида (Gb3), в лизосомах и поражение практически всех органов и тканей. В зрелом возрасте у пациентов с болезнью Фабри развиваются серьезные осложнения, такие как кардиомиопатия, которые приводят к значительному сокращению продолжительности жизни [1-10]. Ген *GLA* расположен на Х-хромосоме, поэтому у мужчин заболевание протекает тяжелее, чем у женщин, у которых сохраняется физиологически значимая активность фермента. Соответственно, у женщин симптомы заболевания, прежде всего поражение сердца, обычно появляются позже [9].

Изменения сердца при болезни Фабри характеризуются прогрессирующей инфильтративной гипертрофической кардиомиопатией с преимущественным утолщением стенок левого желудочка (ЛЖ) без дилатации полости и структурных изменений митрального и аортального клапанов, а также нарушениями проводимости и аритмиями [7-15]. Степень выраженности симптомов со стороны сердца нарастает с возрастом и коррелирует с внутриклеточным отложением Gb3 и фиброзом, которые считают главными, но не единственными механизмами, лежащими в основе этих

нарушений [7,8,16-18].

Ферментозаместительную терапию (ФЗТ) агалсидазой альфа у пациентов с болезнью Фабри проводят на протяжении уже более 10 лет [19-23]. В ряде исследований, отличавшихся по дизайну, было подтверждено благоприятное влияние ФЗТ, в том числе агалсидазой альфа, на поражение сердца у взрослых [13,21-27]. Однако результаты других исследований позволили предположить, что ФЗТ менее эффективна у пациентов с более продолжительным течением заболевания и более выраженными симптомами перед началом лечения, или полученные данные были неоднозначными [28-30].

Чтобы оценить эффективность длительной терапии агалсидазой альфа в профилактике прогрессирования кардиомиопатии при болезни Фабри, мы провели ретроспективный анализ признаков поражения сердца у взрослых мужчин и женщин, получавших агалсидазу альфа в течение 10 лет.

Материал и методы

Дизайн исследования и пациенты. Был проведен ретроспективный анализ медицинских документов пациентов с болезнью Фабри, которые находились под наблюдением детской больницы Университета Майнца (Германия). Этот центр принимает участие в регистре FOS (Fabry Outcomes Survey), спонсором которого является компания Shire. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании, протокол которого был одобрен локальным комитетом по этике.

В исследование включали пациентов в возрасте ⩾14 лет (на момент начала лечения) с болезнью Фабри, диагноз которой был подтвержден ферментным анализом (у мужчин) и/или анализом ДНК (у мужчин и женщин). Все пациенты получали ФЗТ агалсидазой альфа (Реплагал®; Shire, Лексингтон, США) в течение примерно 10 лет. У всех больных лечение было непрерывным. Четыре женщины, у которых перерывы в лечении превышали 1 год, были исключены из исследования.

Анализируемые показатели. Определяли исходные демографические и клинические показатели. Во время лечения агалсидазой в установленные сроки оценивали клинические признаки поражения сердца, данные эхокардиографии и функцию почек. Тяжесть сердечной недостаточности определяли по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), стенокардии – по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества (CCS) [30-32].

Эхокардиографию проводили с использованием цифрового ультразвукового оборудования и соответствующих датчиков. Средние значения рассчитывали для трех сердечных циклов в М-режиме в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества [33]. Анализировали стандартные показатели в систолу и диастолу [9,14,34]. Критерием выраженной гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) считали увеличение средней толщины стенки ЛЖ ⩾16 мм [35]. Массу ЛЖ вычисляли с поправкой на рост пациентов [36]. Значение индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) >50 г/м^{2,7} указывало на ГЛЖ [35]. Систолическую функцию оценивали на основании фракции выброса ЛЖ (ФВ), которую определяли с использованием двухмерной эхокардиографии [7,9,14,37].

Функцию почек оценивали на основании сывороточной концентрации креатинина. Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывали по формуле MDRD [38].

Статистический анализ. Все показатели обрабатывали с помощью методов описательной статистики. Средние изменения изученных показателей рассчитывали методом наименьших квадратов (LS) и вычисляли 95% доверительные интервалы (ДИ) с поправкой на исходные демографические данные. Различия считали статистически значимыми, если значения p составляли ⩽0,05. Для статистического анализа использовали версию 9.2 программы SAS/STAT® (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

Результаты

Критериям включения в исследование соответствовали 45 пациентов (21 мужчина и 24 женщины). Медиана (диапазон) длительности лечения равнялась 10,8 (9,6-12,5) лет (с января 2001 г. по декабрь 2013 г.). Средний возраст (SD) в начале ФЗТ составил 38,7 (14,1) года у женщин и 30,2 (9,5) года у мужчин. Средние значения АД и частоты сердечных сокращений находились в пределах нормы (табл. 1). Средние значения индекса массы тела исходно были в пределах нормы (табл. 1), но в течение последующих 10 лет несколько увеличились: на 1,74 (0,42) кг/м^2 у мужчин и на 2,79 (0,48) кг/м^2 у женщин (p<0,0001 в обоих случаях). У мужчин перед началом лечения активность α-галактозидазы А практически отсутствовала [медиана (диапазон) 0,08 (0,00-0,14) единицы; n=17], тогда как у женщин имелась остаточная активность фермента [0,66 (0,35-1,09) единицы; n=15]. Как сообщалось ранее [25], у всех женщин имелись типичные проявления болезни Фабри (например, нейропатическая боль, желудочно-кишечные нарушения, инсульт, протеинурия, снижение функции почек и/или ГЛЖ), а диагноз подтверждался наличием мутаций *GLA*.

ТАБЛИЦА 1. Демографические и основные клинические параметры перед началом лечения

Показатели	Женщины	Мужчины	В целом
n (%)	24 (53,3)	21 (46,7)	45
Возраст, годы	38,6 (14,2)	30,2 (9,5)	34,7 (12,8)
Возраст к началу ФЗТ, годы	38,7 (14,1)	30,2 (9,5)	34,7 (12,8)
Возраст к началу ФЗТ, медиана (диапазон), годы	37,2 (15,6-61,4)	31,4 (14,9-44,9)	34,5 (14,9-61,4)
ИМТ, г/м^2	23,5 (3,6)	21,6 (3,5)	22,6 (3,6)
Систолическое АД, мм рт. ст.	127,3 (13,2)	126,2 (16,0)	126,8 (14,4)
Диастолическое АД, мм рт. ст.	72,3 (9,1)	68,2 (10,3)	70,4 (9,8)
Частота сердечных сокращений, в минуту	64,0 (13,1)	65,1 (7,7)	64,5 (10,8)
Сахарный диабет, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Курящие в настоящее время, n (%)	2 (8,3)	3 (14,3)	5 (11,1)
Артериальная гипертония, n (%)	2 (8,3)	3 (14,3)	5 (11,1)

Примечание: приведены средние значения (SD), если не указано иное. ИМТ – индекс массы тела

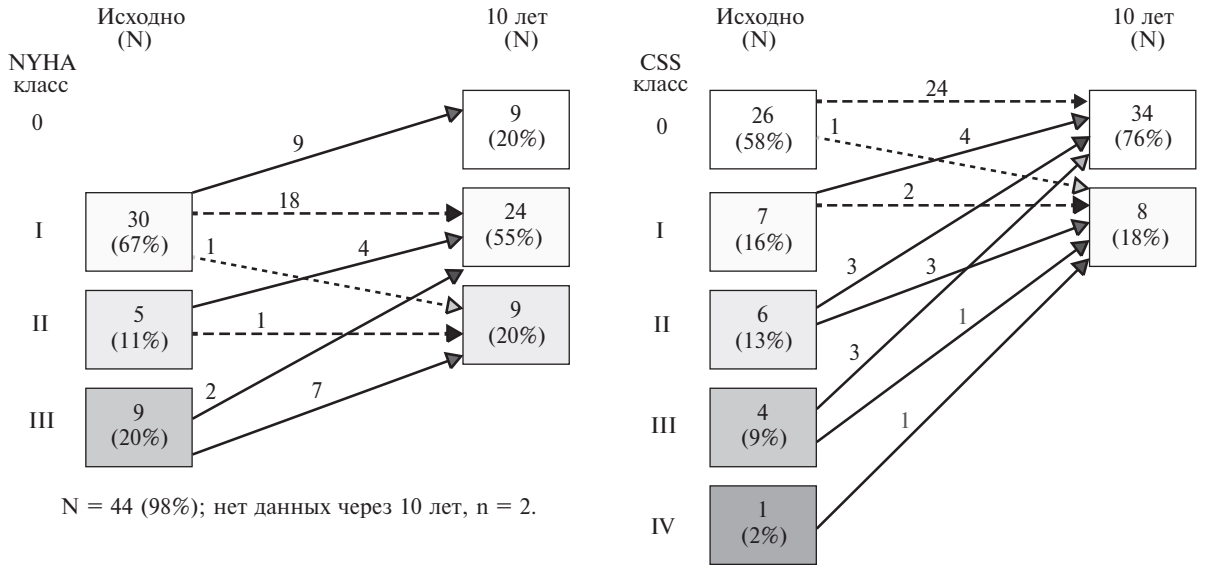

Рис. 1. Изменения числа (%) пациентов с различными функциональными классами сердечной недостаточности (слева) и стенокардии (справа) через 10 лет после начала лечения агалсидазой альфа

Одной женщине и двум мужчинам был установлен искусственный водитель ритма сердца, а еще у одного мужчины было отмечено развитие нарушения проводимости. Два пациента перенесли чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику, а один пациент получал лечение диализом. Всем пациентам в течение первых 5 лет ФЗТ была начата терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, а один больной принимал β-адреноблокаторы. Ресинхронизирующая терапия или имплантация кардиовертера-дефибриллятора не проводились.

Тяжесть сердечной недостаточности и стенокардии. В начале лечения симптомы сердечной недостаточности (функциональный класс по NYHA ⩾II) имелись у 31% пациентов, а стенокардия (функциональный класс по CCS ⩾II) − у 24% (рис. 1). В течение 10 лет после начала лечения агалсидазой альфа тяжесть сердечной недостаточности уменьшилась по крайней мере на один класс у 22 из 42 пациентов, не изменилась у 19 и увеличилась только у 1. Исходно сердечная недостаточность III функционального класса имелась у 9 пациентов, а в конце наблюдения − ни у одного (рис. 1). Тяжесть стенокардии по классификации CCS уменьшилась у 15 из 42 пациентов, не изменилась у 26 и увеличилась только у 1. Перед началом лечения стенокардия II-IV функционального класса имелась у 11 пациентов, а в конце наблюдения − ни у одного (рис. 1).

Гипертрофия левого желудочка. Перед началом ФЗТ средняя толщина (SD) стенки ЛЖ составила 12,3 (2,9) мм у мужчин (n=21) и 11,7 (2,5) мм у женщин (n=24), хотя отдельные значения варьировались в широких пределах (от 8,2 до 18,0 мм у мужчин и от 8,7 до 17,0 мм у женщин). Через 10 лет после начала ФЗТ толщина стенки ЛЖ у мужчин достоверно снизилась на 1,89 мм (95% ДИ -2,58, -1,19 мм; p<0,0001). Статистически значимая разница по сравнению с исходным показателем была достигнута через 1 год (-2,08 мм, 95% ДИ -2,69, -1,46 мм; p<0,0001). У женщин через 1 год толщина стенки ЛЖ достоверно снизилась на 2,01 мм (95% ДИ -2,55, -1,47 мм; p<0,0001), хотя через 10 лет она существенно не отличалась от исходного значения (-0,48 мм, 95% ДИ -1,05, 0,09 мм; p=0,0999).

Перед началом лечения ГЛЖ (ИММЛЖ ⩾50 г/м^{2,7}) имелась 15 (71%) из 21 мужчины и у 16 (67%) из 24 женщин. Через 10 лет ИММЛЖ у пациентов без ГЛЖ существенно не изменился. У мужчин исходно повышенный ИММЛЖ через 10 лет после начала ФЗТ достоверно снизился на 13,55 г/м^{2,7} (95% ДИ -23,05, -4,06 г/м^{2,7}; p=0,0061; рис. 2). Достоверное его снижение было отмечено уже через 1 год (-16,46 г/м^{2,7}, 95% ДИ -23,81, -9,11 г/м^{2,7}; p<0,0001). У женщин исходно повышенный ИММЛЖ через 1 год значительно снизился на 16,9 г/м^{2,7} (95% ДИ -23,62, -9,75 г/м^{2,7}; p<0,0001). Достигнутое снижение сохранялось в течение 3 лет, однако через 10 лет средняя величина ИММЛЖ достоверно не отличалась от исходного значения (рис. 2).

Показатели функции сердца. ФВ ЛЖ исходно превышала 60% у всех пациентов. Через 10 лет она существенно не изменилась у мужчин (табл. 2), в то время как у женщин наблюдали небольшое, но статистически значимое снижение ФВ ЛЖ, хотя она оставалась в пределах нормы. Частота сердечных сокращений (SD) через 10 лет у мужчин и женщин была сходной с исходными показателями.

Функция почек. У 8 мужчин и 5 женщин, у которых рСКФ перед лечением составляла ⩾90 мл/мин/1,73 м^2, ежегодное среднее ее снижение в течение 10 лет было

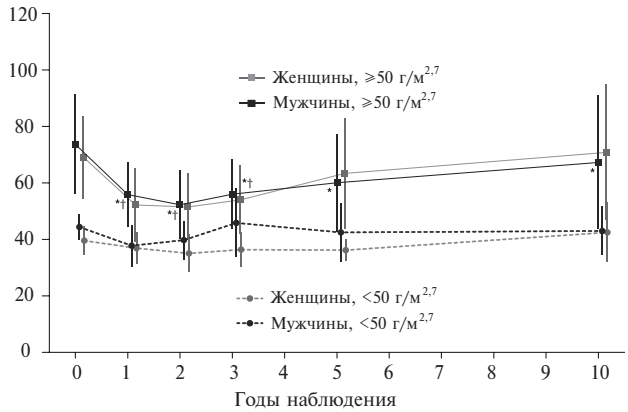

Рис. 2. Изменения ИММЛЖ (г/м2,7) в течение 10 лет у женщин и мужчин с ГЛЖ и без ГЛЖ. *p<0,05 по сравнению с исходным у мужчин с ГЛЖ; †p<0,05 по сравнению с исходным у женщин с ГЛЖ, ‡p<0,05 по сравнению с исходным у женщин без ГЛЖ

ТАБЛИЦА 2. Изменения фракции выброса левого желудочка (%) через 10 лет лечения агалсидазой альфа

	Женщины (n=23)	Мужчины (n=21)
Исходно	71,9 (7,6)	69,9 (7,3)
Через 10 лет	68,4 (6,9)	69,8 (7,0)
Разница (95% ДИ)	-3,64 (-6,74, -0,54)	1,31 (-2,16, 4,78)
p	0,022	0,4546

недостоверным. У 10 мужчин и 11 женщин со сниженной рСКФ в первые 3 года отмечалось ее улучшение (рис. 3). Через 10 лет после начала ФЗТ значения рСКФ существенно не изменились независимо от исходного состояния функции почек.

Исходно средняя сывороточная концентрация креатинина (SD) составила 1,0 (0,2) мг/дл у мужчин (n=19) и 0,9 (0,2) мг/дл у женщин (n=16). Через 10 лет она достоверно не отличалась от исходных значений.

Экскреция белка с мочой в течение 10 лет существенно не изменилась у 8 мужчин [в среднем 112,5 (35,8) мг/сут] и 6 женщин [115,3 (48,0) мг/сут)], у которых исходно альбуминурия была менее 200 мг/сут, а также у 6 женщин [507,6 (388,9) мг/сут], у которых исходно определялась протеинурия. Однако у 10 мужчин с протеинурией экскреция белка с мочой в течение 10 лет увеличилась на 297,0 (376,7) мг/сут до 659,0 (889,0) мг/сут (p=0,0342).

Обсуждение

Настоящее исследование является одним из самых крупных и длительных исследований, в которых изучалось влияние ФЗТ на прогрессирование кардиомиопатии у пациентов с болезнью Фабри. Без лечения течение болезни Фабри отличается у мужчин и женщин, что объясняется различиями остаточной активности фермента [3,39-42]. Кроме того, особенности поражения сердца женщин могут быть обусловлены мозаичным распределением измененных и неизмененных кардиомиоцитов [2,43]. Хотя симптомы болезни Фабри у мужчин появляются примерно на 10 лет раньше, чем у женщин, тем не менее, поражение сердца часто встречается у взрослых пациентов обоего пола [2,9,15]. Частота кардиомиопатии достигает ⩾90%, а ГЛЖ наблюдается примерно у половины нелеченных мужчин и у трети нелеченных женщин. Более половины пациенток с болезнью Фабри жалуются на боли в области сердца [13,39-41]. Степень выраженности изменений со стороны сердца увеличивается с возрастом, а поражение сердца, как и почек, является важной причиной преждевременной смертности у пациентов обоего пола [2,3,7-10,12,13,15,39-41,44]. В одном исследовании ГЛЖ была выявлена исходно у 25 (69%) из 36 женщин в возрасте в среднем 47,0±17,9 лет с болезнью Фабри. Через 4 года после начала лечения агалсидазой альфа ИММЛЖ у 22 (88%) из 25 пациенток значительно уменьшился, в том числе до нормы у 7 (28%) женщин [25]. Более того, среди женщин с нормальным исходным ИММЛЖ развитие ГЛЖ в течение 4 лет наблюдали только у 1 пациентки [25].

Одна из целей ФЗТ заключается в профилактике поражения внутренних органов в тех случаях, когда признаки его отсутствуют, но могут появиться, если не будет назначено лечение. Следует отметить, что у некоторых пациентов симптомы не нарастают даже без лечения. В таких случаях эффект лечения небольшой или отсутствует. В настоящее исследование были включены пациенты с классическими проявлениями болезни Фабри, у которых отмечался прекрасный ответ на ФЗТ. Хотя ФЗТ эффективна у пациентов с болезнью Фабри, она не позволяет избежать смерти у больных с далеко зашедшим поражением внутренних органов. Мы проанализировали выживаемость у всех пациентов с болезнью Фабри, которые наблюдаются в нашей клинике (у части из них длительность лечения была меньше 10 лет, поэтому они не были включены в настоящее исследование). Достоверных различий демографических и клинических показателей между пациентами, которые умерли во время наблюдения, и всей когортой не выявили, однако среди умерших было больше мужчин, а лечение начинали в более старшем возрасте.

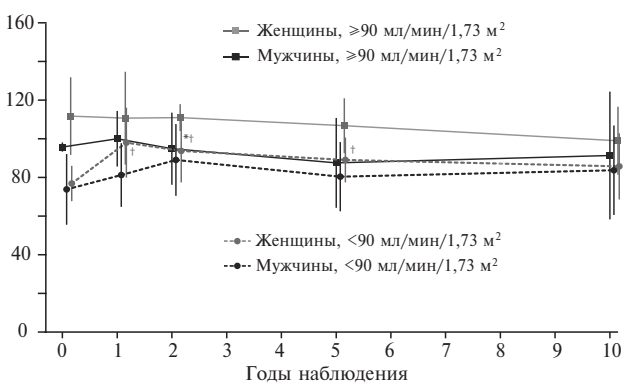

Рис. 3. Изменение рСКФ в течение 10 лет у мужчин и женщин с исходной рСКФ <90 или ⩾90 мл/мин/1,73 м². *p <0,05 по сравнению с исходной у мужчин с рСКФ<90 мл/мин/1,73 м²; †p<0,05 по сравнению с исходной у женщин с рСКФ <90 мл/мин/1,73 м²

Таким образом, лечение обычно оказывается неэффективным, когда ФЗТ назначают слишком поздно.

Мы включали в исследование как мужчин, так и женщин с болезнью Фабри, которые получали агалсидазу альфа в течение примерно 10 лет. За этот период было отмечено уменьшение сердечной недостаточности и стенокардии. Средняя толщина стенки ЛЖ снизилась в начале лечения, хотя через 10 лет она существенно не отличалась от исходной. У мужчин и женщин с нормальным ИММЛЖ он не изменился во время лечения, в то время как у пациентов с исходной ГЛЖ наблюдалось уменьшение ИММЛЖ через 1 год после назначения ФЗТ. У мужчин этот эффект сохранялся через 10 лет, в то время как у женщин к концу наблюдения масса миокарда ЛЖ не отличалась от исходной. Показатели функции сердца, в частности ФВ ЛЖ, были стабильными на протяжении 10-летнего исследования. Электрокардиографические данные не представлены, так как они не позволяют выявить небольшие изменения массы ЛЖ. Функция почек во время ФЗТ, как правило, не изменялась. Хотя результаты лечения отличались у мужчин и женщин, возможно, вследствие более тяжелого поражения внутренних органов у мужчин, в целом лечение агалсидазой альфа в течение около 10 лет обычно задерживало прогрессирование заболевания, а проявления кардиомиопатии были стабильными или уменьшались как у мужчин, так и у женщин.

Влияние более кратковременной терапии агалсидазой альфа на кардиомиопатию при болезни Фабри изучалось в нескольких исследованиях. В течение от 6 мес до 5 лет ФЗТ задерживала появление симптомов поражения сердца, вызывала уменьшение или стабилизацию ИММЛЖ у мужчин и женщин и уменьшение содержания Gb3 в миокарде у мужчин [21-26]. У пациентов с ГЛЖ наблюдался ее регресс в течение 1-5 лет, в то время как у больных с нормальной толщиной стенки ЛЖ лечение агалсидазой альфа в течение 3-5 лет предотвращало ее увеличение [21,23,24]. При анализе изменений функции сердца отмечены увеличение или стабилизация фракции укорочения среднего слоя стенки ЛЖ через 5 лет после начала лечения независимо от исходного наличия ГЛЖ [21]. В другом исследовании у мужчин через 6 месяцев ФВ ЛЖ не изменилась [22]. Таким образом, наши данные совпадают с результатами предыдущих более коротких исследований и свидетельствуют о том, что длительная терапия агалсидазой альфа оказывает благоприятное влияние на течение кардиомиопатии при болезни Фабри независимо от пола пациентов и степени выраженности симптомов со стороны сердца до начала лечения.

Ограничения

Мы провели ретроспективный анализ данных, а не проспективное рандомизированное контролируемое исследование. Соответственно, дизайн исследования не предполагал рандомизацию и наличие контрольной группы, а изменения изученных показателей оценивали по отношению к исходным значениям. Последние определяли 10 лет назад, а возраст может сам по себе оказывать негативное влияние на анализировавшиеся симптомы. Недостатком М-эхокардиографии является ограниченная воспроизводимость данных, поэтому этот метод не считают идеальным для измерения ИММЛЖ, однако он широко доступен и повсеместно используется. И, наконец, исследование проводилось в специализированном центре, что повышало вероятность отбора женщин с более тяжелым вариантом заболевания.

Заключение

В 10-летнем исследовании у взрослых мужчин и женщин с болезнью Фабри, получавших лечение агалсидазой альфа, не отмечалось прогрессирования кардиомиопатии, что было установлено на основании анализа ряда структурных и функциональных показателей.

1. Mehta A, Clarke JT, Giugliani R, Elliott P, Linhart A, Beck M, et al. Natural course of Fabry disease: changing pattern of causes of death in FOS − Fabry Outcome Survey. J Med Genet 2009;46(8):548−52.
2. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, Palecek T, Wiethoff CM, Miebach E, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. Int J Cardiol 2008;130(3):367−73.
3. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, Bultas J, Linthorst GE, Packman S, 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.
4. Sadick N, Thomas L. Cardiovascular manifestations in Fabry disease: a clinical and echocardiographic study. Heart Lung Circ 2007;16(3):200−6.
5. Weidemann F, Breunig F, Beer M, Sandstede J, Stork S, Voelker W, et al. The variation of morphological and functional cardiac manifestation in Fabry disease: potential implications for the time course of the disease. Eur Heart J 2005;26(12):1221−7.
6. Mehta A, Ricci R, Widmer U, Dehout F, Garcia de Lorenzo A, Kampmann C, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. Eur J Clin Invest 2004;34(3):236−42.
7. Kampmann C, Baehner F, Ries M, Beck M. Cardiac involvement in Anderson-Fabry disease. J Am Soc Nephrol 2002;13 Suppl 2:S147−9.
8. Linhart A, Palecek T, Bultas J, Ferguson JJ, Hrudová J, Karetová D, et al. New insights in cardiac structural changes in patients with Fabry's disease. Am Heart J 2000;139(6):1101−8.
9. Kampmann C, Baehner F, Whybra C, Martin C, Wiethoff CM, Ries M, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in heterozygous females. J Am Coll Cardiol 2002;40(9):1668−74.
10. Perrot A, Osterziel KJ, Beck M, Dietz R, Kampmann C. Fabry disease: focus on cardiac manifestations and molecular mechanisms. Herz 2002;27(7):699−702.
11. Linhart A. The heart in Fabry disease. In: Mehta A, Beck M, Sunder-Plassmann G, editors. Fabry disease: perspectives from 5 years of FOS. Oxford: Oxford PharmaGenesis; 2006:189−201.
12. Linhart A, Elliott PM. The heart in Anderson-Fabry disease and other lysosomal storage disorders. Heart 2007;93(4):528−35.
13. Linhart A, Kampmann C, Zamorano JL, Sunder-Plassmann G, Beck M, Mehta A, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. Eur Heart J 2007;28(10):1228−35.
14. Kampmann C, Wiethoff CM, Martin C, Wenzel A, Kampmann R, Whybra C, et al. Electrocardiographic signs of hypertrophy in Fabry disease associated hypertrophic cardiomyopathy. Acta Paediatr Suppl 2002;91 Suppl 439:21−7.
15. Shah JS, Hughes DA, Sachdev B, Tome M, Ward D, Lee P, et al. Prevalence and clinical significance of cardiac arrhythmia in Anderson-Fabry disease. Am J Cardiol 2005;96(6):842−6.
16. Elleder M, Bradová V, Smíd F, Budě̌s.nský M, Harzer K, Kustermann-Kuhn B, et al. Cardiocyte storage and hypertrophy as a sole manifestation of Fabry's disease. Report on a case simulating hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy. Virchows Arch Pathol Anat Histopathol 1990;417(5):449−55.
17. von Scheidt W, Eng CM, Fitzmaurice TF, Erdmann E, Hubner G, Olsen EG, et al. An atypical variant of Fabry's disease with manifestations confined to the myocardium. N Engl J Med 1991;324(6):395−9.
18. Costanzo L, Buccheri S, Capranzano P, Di Pino L, Curatolo G, Rodolico M, et al. Early cardiovascular remodelling in Fabry disease. J Inherit Metab Dis 2014;37(1):109−16.
19. Schiffmann R, Kopp JB, Austin 3rd HA, Sabnis S, Moore DF, Weibel T, et al. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285(21):2743−9.
20. Breunig F, Weidemann F, Strotmann J, Knoll A, Wanner C. Clinical benefit of enzyme replacement therapy in Fabry disease. Kidney Int 2006;69(7):1216−21.
21. Mehta A, Beck M, Elliott P, Giugliani R, Linhart A, Sunder-Plassmann G, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease:

an analysis of registry data. Lancet 2009;374(9706):1986–96.
22. Hughes DA, Elliott PM, Shah J, Zuckerman J, Coghlan G, Brookes J, et al. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. Heart 2008;94(2):153–8.
23. Beck M, Ricci R, Widmer U, Dehout F, de Lorenzo AG, Kampmann C, et al. Fabry disease: overall effects of agalsidase alfa treatment. Eur J Clin Invest 2004;34(12):838–44.
24. Kampmann C, Linhart A, Devereux RB, Schiffmann R. Effect of agalsidase alfa replacement therapy on Fabry disease-related hypertrophic cardiomyopathy: a 12- to 36-month, retrospective, blinded echocardiographic pooled analysis. Clin Ther 2009;31(9):1966–76.
25. Whybra C, Miebach E, Mengel E, Gal A, Baron K, Beck M, et al. A 4-year study of the efficacy and tolerability of enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in 36 women with Fabry disease. Genet Med 2009;11(6):441–9.
26. Zamorano J, Serra V, Peréz de Isla L, Feltes G, Calli A, Barbado FJ, et al. Usefulness of tissue Doppler on early detection of cardiac disease in Fabry patients and potential role of enzyme replacement therapy (ERT) for avoiding progression of disease. Eur J Echocardiogr 2011;12(9):671–7.
27. Rombach SM, Smid BE, Linthorst GE, Dijkgraaf MG, Hollak CE. Natural course of Fabry disease and the effectiveness of enzyme replacement therapy: a systematic review and meta-analysis: effectiveness of ERT in different disease stages. J Inherit Metab Dis 2014;37(3):341–52.
28. El Dib RP, Nascimento P, Pastores GM. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. Cochrane Database Syst Rev 2013;2(Feb 28), CD006663.
29. Weidemann F, Niemann M, Störk S, Breunig F, Beer M, Sommer C, et al. Long-term outcome of enzyme-replacement therapy in advanced Fabry disease: evidence for disease progression towards serious complications. J Intern Med 2013;274(4):331–41.
30. Weidemann F, Strotmann JM, Niemann M, Herrmann S, Wilke M, Beer M, et al. Heart valve involvement in Fabry cardiomyopathy. Ultrasound Med Biol 2009;35(5):730–5.
31. American Heart Assocation. Classification of functional capacity and objective assessment. http://my.americanheart.org/professional/StatementsGuidelines/ByPublicationDate/PreviousYears/Classification-of-Functional-Capacity-and-Objective-Assessment_UCM_423811_Article.jsp. Accessed 14 Apr 2015.
32. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. Can J Cardiol. 2002;18(4):371–9.
33. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. Circulation. 1978;58(6):1072–83.
34. Kampmann C, Wiethoff CM, Wenzel A, Stolz G, Betancor M, Wippermann CF, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. Heart 2000;83(6):667–72.
35. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. Eur J Echocardiogr 2006;7(2): 79–108.
36. Devereux RB, Koren MJ, de Simone G, Roman MJ, Laragh JH. Left ventricular mass as a measure of preclinical hypertensive disease. Am J Hypertens 1992;5(6 Pt 2):S175–81.
37. Dumesnil JG, Shoucri RM, Laurenceau JL, Turcot J. A mathematical model of the dynamic geometry of the intact left ventricle and its application to clinical data. Circulation 1979;59(5):1024–34.
38. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(2 Suppl 1):S1–266.
39. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 60 obligate carrier females. J Med Genet 2001;38(11):769–75.
40. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Natural history of Fabry disease in affected males and obligate carrier females. J Inherit Metab Dis 2001;24 Suppl 2:13–4.
41. MacDermot KD, Holmes A, Miners AH. Anderson-Fabry disease: clinical manifestations and impact of disease in a cohort of 98 hemizygous males. J Med Genet 2001;38(11):750–60.
42. Kampmann C, Wiethoff CM, Whybra C, Baehner FA, Mengel E, Beck M. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease in children and adolescents. Acta Paediatr 2008;97(4):463–9.
43. Uchino M, Uyama E, Kawano H, Hokamaki J, Kugiyama K, Murakami Y, et al. A histochemical and electron microscopic study of skeletal and cardiac muscle from a Fabry disease patient and carrier. Acta Neuropathol 1995;90(3):334–8.
44. Mehta A, West ML, Pintos-Morell G, Reisin R, Nicholls K, Figuera LE, et al. Therapeutic goals in the treatment of Fabry disease. Genet Med. 2010;12(11): 713–20.

Высокая межвизитная вариабельность клинического систолического АД – предиктор неблагоприятных исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса

Е.А. Троицкая, Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Л.А. Бабаева

Российский университет дружбы народов, Москва

Цель. Изучить прогностическое значение межвизитной вариабельности клинического АД у больных со стабильной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка.

Материал и методы. Ретроспективный анализ пациентов с контролируемой артериальной гипертонией (АГ) и стабильной ХСН II-IV функционального класса (NYHA) с ФВ<40% и исходной концентрацией NT-proBNP >400 пмоль/л, у которых АД измеряли по крайней мере при 7 визитах в течение 18 мес. Межвизитную вариабельность АД рассчитывали как стандартное отклонение (SD) и коэффициент вариации (CV) средних значений АД для 7 последовательных визитов на фоне стабильной терапии. Конечными точками служили смерть от любой причины, госпитализация по поводу ХСН, инфаркт миокарда и инсульт.

Результаты. У 100 пациентов (80 мужчин, средний возраст – 64,4±9,3 лет, среднее АД 127,6±15,1/77,9±8,3 мм рт. ст.) межвизитная вариабельность систолического АД варьировалась от 2,3 до 20 мм рт. ст., диастолического АД – от 1,5 до 13,1 мм рт. ст. У 37 пациентов зарегистрировали 47 конечных точек (21 – смерть, 17 – госпитализации по поводу ХСН, 6 – инфаркт миокарда, 3 – инсульт). Группы пациентов, у которых отмечались и отсутствовали сердечно-сосудистые исходы, достоверно отличались по межвизитной вариабельности систолического АД (11,2±4,0 и 9,5±3,5 мм рт. ст., соответственно; p<0,05). По остальным параметрам группы были сопоставимы. Показано неблагоприятное прогностическое значение межвизитной вариабельности систолического АД >10,9 мм рт. ст. (относительный риск – 1,13, 95% доверительный интервал 1,0-1,27, p=0,03; чувствительность 72,7%, специфичность 80,0%, AUC 0,74, p=0,02).

Заключение. У больных с контролируемой АГ и компенсированной ХСН со сниженной ФВ межвизитная вариабельность систолического АД>10,9 мм рт. ст. является достоверным предиктором неблагоприятных исходов.

Ключевые слова. *Артериальная гипертония, хроническая сердечная недостаточность, сниженная фракция выброса, межвизитная вариабельность АД.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (1), 32-37.

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

Накапливаются данные о прогностическом значении межвизитной вариабельности АД в отношении сердечно-сосудистых исходов как в общей популяции, так и в группах высокого риска и на фоне антигипертензивной терапии, в том числе в клинической практике [1-4]. Прогностическое значение межвизитной вариабельности АД наиболее хорошо изучено у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) [2,4,5-10], сахарным диабетом и хронической болезнью почек [3,10-11]. Под вариабельностью АД понимают его колебания на протяжении различных промежутков времени. Именно они определяют физиологический и клинический смысл вариабельности АД и отвечают за различия ее регуляторных механизмов [12-14].

При развитии ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка изменяется взаимосвязь АД, особенно систолического и пульсового, с исходами: более благоприятным прогнозом характеризуются пациенты с более высокими показателями вариабельности АД [15-17]. Частично это может быть объяснено тем, что при развитии ХСН более высокое АД отражает более сохранный сердечный выброс [18]. В первых исследованиях у больных ХСН в основном оценивали вариабельность АД в течение суток, в частности были изучены ее основные характеристики [19], связь с ФВ и NTproBNP [20], показана взаимосвязь низкой вариабельности суточного АД с тяжелым течением заболевания [21] и ее неблагоприятное прогностическое значение [22].

Детерминанты межвизитной и суточной вариабельности АД принципиально отличаются. В марте 2015 г. впервые опубликованы результаты анализа прогностического значения межвизитной вариабельности АД у пациентов с ХСН со сниженной ФВ, принимавших участие в исследовании HEAAL [23]. Целью нашего ретроспективного исследования было изучить прогностическое значение и предикторы межвизитной вариабельности клинического АД у больных со стабильной ХСН со сниженной ФВ левого желудочка.

Материал и методы

В ретроспективный анализ прогностического значения межвизитной вариабельности АД были включены данные

пациентов с контролируемой АГ и стабильной ХСН II-IV функционального класса с ФВ<40% и исходной концентрацией NT-proBNP >400 пмоль/л, у которых по крайней мере 7 раз за 18 месяцев измеряли АД при визитах в Клинику внутренних болезней и кардиологии РУДН. Пациенты получали стандартную терапию ХСН, включая ингибиторы АПФ и β-адреноблокаторы в максимальных переносимых дозах.

Для оценки межвизитной вариабельности АД был выбран период, когда терапия была стабильной на протяжении не менее 2 мес до первого измерения АД, включенного в анализ, и не менялась на протяжении последующих 18 мес.

Измерение АД выполнялось сертифицированным автоматическим осциллометрическим тонометром с 8.00 до 11.00 утра до очередного приема препаратов на одной и той же руке в положении сидя после не менее 5-минутного отдыха. Манжету подбирали индивидуально. У пациентов с окружностью плеча >32 см использовали манжету большего размера. Проводили 2-3 измерения с интервалом не менее 1 минуты. У пациентов с фибрилляцией предсердий проводили не менее трех измерений. Среднее значение АД принимали за его уровень на данном визите. Межвизитную вариабельность клинического АД оценивали для 7 последовательных визитов и рассчитывали как стандартное отклонение (SD) от среднего и коэффициент вариации (CV; отношение SD к среднему значению АД на этих визитах) [24]. Конечными точками служили смерть от любой причины, госпитализация по поводу ХСН, инфаркт миокарда, инсульт.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 8 с использованием методов описательной статистики, сравнительного анализа, однофакторного и многофакторного корреляционного анализа, а также построения ROC-кривых.

Результаты

Характеристика пациентов. В анализ были включены 100 пациентов (табл. 1), в том числе 80 мужчин, в возрасте в среднем 64,4±9,3 лет. Все пациенты получали максимальные переносимые дозы ингибиторов АПФ и β-адреноблокаторов, 69 – фуросемид ежедневно, 51 – спиронолактон, 89 – аспирин, 42 – дигоксин. Средняя продолжительность ХСН составила около 4 лет. ФВ левого желудочка варьировалась от 19 до 39% и в среднем равнялась 32,3±4,3%. У 60 пациентов диагностирована ХСН III функционального класса. Минимальная концентрация NT-proBNP составляла 402 пг/мл, максимальная – 20524 пг/мл, межквартильный размах 2757 пг/мл.

Частота исходов. У 37 (37%) пациентов зарегистрировали 47 конечных точек, в том числе смерть – 21, госпитализации по поводу прогрессирования ХСН – 21, инфаркт миокарда – 6 и инсульт – 3. Группы пациентов, у которых отмечались и отсутствовали исходы, не отличались по полу, возрасту, индексу массы тела, наличию основных факторов риска (курение, сахарный диабет, дислипидемия, абдоминальное ожирение, анамнез ИБС), исходному АД, ФВ левого желудочка и концентрации NT-proBNP (табл. 2). У пациентов с конечными точками были больше продолжительность АГ и ХСН, а также чаще встречался сахарный диабет.

Прогностическое значение АД и ЧСС. Среднее исходное АД составило 127,6±15,1/77,9±8,3 мм рт. ст. (от 98/60 до 160/95 мм рт. ст.), исходная ЧСС – 72,3±10,4 в минуту (от 52 до 104 в минуту). Через 18 мес среднее АД составило 123,6±13,6/74,8±8,9 мм рт. ст. (от 98/60 до 150/94 мм рт. ст.), ЧСС – 69,3±9,1 в минуту (от 51 до 100 в минуту). Таким образом, достоверных изменений АД и ЧСС за период наблюдения не отмечено. Исходные и конечные значения АД и ЧСС и их изменения не отличались между группами пациентов с конечными точками и без конечных точек (табл. 3).

Прогностическое значение межвизитной вариабельности АД. Несмотря на относительно стабильные показатели АД, его межвизитная вариабельность находилась в широком диапазоне и варьировалась для систолического АД от 2,3 до 20,0 мм рт. ст. (в среднем 10,2±3,8 мм рт. ст.), для диастолического АД – от 1,5 до 13,1 мм рт. ст. (в среднем 6,3±2,2 мм рт. ст.). Коэффициент вариации систолического АД в среднем составил 8,2±3,0%, диастолического АД – 5,0±2,7%.

Широкий диапазон межвизитной вариабельности наблюдался как в группе больных с конечными точками, так и без них. В первой группе межвизитная вариабельность систолического АД варьировалась от 2,5 до 19,2 мм рт. ст., диастолического АД – от 1,6 до 13,1 мм рт. ст., во второй – от 2,3 до 20 мм рт. ст. и от 1,5 до 10,2 мм рт. ст., соответственно. Средние значения межвизитной вариабельности систолического АД в группе больных с конечными точками были достоверно выше, в то время как межвизитная вариабельность диасто-

ТАБЛИЦА 1. Общая характеристика группы

Показатели	Значения
Пол, мужчины/женщины	80/20
Возраст, годы	64,4±9,3
Индекс массы тела, кг/м^2	28,6±4,9
Курение, n	28
Сахарный диабет, n	41
Дислипидемия, n	72
Продолжительность АГ, годы	13,6±10,5
ИБС, n	94
Инфаркт миокарда в анамнезе, n	88
Стенокардия напряжения, n	69
Фибрилляция предсердий, n	22
Продолжительность ХСН, годы	4,3±2,7
Функциональный класс, II/III/IV, n	37/60/3
Систолическое АД, мм рт. ст.	127,6±15,1
Диастолическое АД, мм рт. ст.	77,9±8,3
ЧСС в минуту	72,3±10,4
ФВ левого желудочка, %	32,3±4,3
Медиана (диапазон) NTproBNP, пмоль/л	1200 (402; 20524)
Креатинин, мкмоль/л	99,3±22,1
SD креатинина, мкмоль/л	9,6±5,7
СКФ$_{MDRD}$, мл/мин/1,73 м^2	67,9±16,7
SD СКФ$_{MDRD}$, мл/мин/1,73 м^2	7,3±5,1
Общий холестерин, ммоль/л	5,0±1,3
Триглицериды, ммоль/л	1,6±0,9
Холестерин ЛНП, ммоль/л	3,1±0,9
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,2±0,4
HbA$_{1c}$, %	6,7±1,2

Примечание: SD креатинина – межвизитная вариабельность креатинина, SD СКФ – межвизитная вариабельности СКФ, HbA$_{1c}$ – гликированный гемоглобин.

ТАБЛИЦА 2. Сравнение групп с конечными точками и без них по клинико-демографическим характеристикам

Показатели	Без конечных точек (n=63)	С конечными точками (n=37)
Пол, мужчины/женщины, n (%)	51/12 (81,0/19,0)	29/8 (78,4/21,6)
Возраст, годы	64,2±10,1	64,7±7,9
Индекс массы тела, кг/м^2	28,4±5,0	29,0±4,7
Курение, n (%)	19 (30,2)	9 (24,3)
Сахарный диабет, n (%)	21 (33,3)	20 (54,1)**
ИБС, n (%)	60 (95,2)	34 (91,9)
ИМ в анамнезе, n (%)	56 (88,9)	32 (86,5)
Стенокардия напряжения, n (%)	42 (66,7)	27 (73,0)
Фибрилляция предсердий, n (%)	14 (22,2)	8 (21,6)
Продолжительность АГ, годы	12,1±9,2	16,2±12,1*
Продолжительность ХСН, годы	4,1±2,8	4,6±2,6*
Функ. класс, II/III/IV, n	28/34/1	9/26/2
ФВ, %	33,1±3,5	31,0±5,1
Медиана (диапазон) NTproBNP, пмоль/л	993 (403; 10208)	1921 (481; 20524)
Креатинин, мкмоль/л	97,7±21,8	102,1±22,6
SD креатинина, мкмоль/л	9,3±6,4	10,2±3,0
СКФ$_{MDRD}$, мл/мин/1,73 м^2	69,8±21,6	71,1±12,8
SD СКФ$_{MDRD}$, мл/мин/1,73 м^2	7,4±6,0	7,1±1,5
Общий холестерин, ммоль/л	5,0±1,1	5,1±1,5

Примечание: *p<0,05 критерий Манна-Уитни; **p<0,05 критерий Пирсона χ^2 (χ^2=4,1). ИМ - инфаркт миокарда

ТАБЛИЦА 3. Клиническое АД и ЧСС в зависимости от наличия конечных точек

Показатели	Без конечных точек (n=63)		С конечными точками (n=37)	
	Исходное	Конечное	Исходное	Конечное
САД, мм рт. ст.	128,4±14,4	122,9±12,2	126,4±16,3	125,6±17,0
ДАД, мм рт. ст.	78,0±8,1	75,6±8,6	75,4±7,7	72,7±9,8
ЧСС в минуту	71,0±10,7	69,1±8,0	74,5±9,8	69,9±12,0

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений

лического АД и ЧСС не отличалась между группами (табл. 4).

Фибрилляция предсердий, которая имелась у 22 пациентов, могла быть причиной вариабельности АД. Пациенты с фибрилляцией предсердий характеризовались более высокой ЧСС на момент начала анализа и в конце наблюдения, однако значения АД и его межвизитной вариабельности существенно не отличались у больных, страдавших и не страдавших аритмией (табл. 5). Во время исследования зарегистрировали 9 конечных точек у 8 пациентов с фибрилляцией предсердий и 38 конечных точек у 29 пациентов без фибрилляции предсердий.

При однофакторном корреляционном анализе достоверная (p<0,05) связь с исходами была установлена для 4 параметров: сахарного диабета (r=0,20), функционального класса ХСН по NYHA (r=0,21), межвизитной вариабельности систолического АД (r=0,22) и изменения систолического АД за время наблюдения (r=0,34). При проведении нелинейного логистического регрессионного анализа достоверная взаимосвязь с неблагоприятными исходами сохранилась только для межвизитной вариабельности клинического систолического АД (относительный риск 1,13, 95% доверительный интервал 1,00-1,27, p=0,03). Не выявлено взаимосвязи исходов с возрастом, концентрацией NT-proBNP, ФВ, систолическим АД, что, возможно, связано с относительно небольшим размером выборки.

Для оценки чувствительности и специфичности прогностического значения межвизитной вариабельности систолического АД и других клинических показателей был проведен ROC-анализ для межвизитной вариабельности систолического АД (рис. 1). При включении в анализ дополнительных показателей, способных оказывать влияние на прогноз (возраст, ФВ, концентрация NT-proBNP, доза ингибитора АПФ, систолическое АД и ЧСС) межвизитная вариабельность систолического АД>10,9 мм рт. ст. предсказывала неблагоприятный исход с чувствительностью 72,7% и специфичностью 80% (AUC=0,74, 95% доверительный интервал 0,53-0,94, p=0,02).

Предикторы межвизитной вариабельности систолического АД. Были сопоставлены основные показатели пациентов с величиной межвизитной вариабельности САД выше или ниже 10,9 мм рт. ст. Группы оказались сопоставимыми по основным клинико-демографическим показателям, факторам риска, исходному и конечному АД и ЧСС. В группе пациентов с межвизитной вариабельностью АД ниже порогового значения отмечалось достоверное снижение систолического АД в ходе наблюдения, в группе пациентов с межвизитной вариабельностью АД выше порогового значения достоверных изменений АД и ЧСС в ходе исследования не выявлено (табл. 6). При корреляционном и многофакторном регрессионном анализе достоверных предикторов повышения межвизитной вариабельности систолического АД выявлено не было. Таким образом, единственным достоверным предиктором неблагоприятных исходов у пациентов с контролируемой АГ и компенсированной ХСН со сниженной ФВ была межвизитная вариабельность систолического АД>10,9 мм рт. ст.

Обсуждение

Прогностическое значение таких факторов, как возраст, ФК, систолическое АД, ЧСС, ФВ, NT-proBNP, у пациентов с ХСН хорошо изучено [25]. Привлекает к себе внимание оценка колебаний (вариабельности) некоторых из этих показателей при длительном наблюдении на фоне относительно стабильного состояния пациен-

ТАБЛИЦА 4. Межвизитная вариабельность АД и ЧСС в зависимости от наличия конечных точек

Показатели	Без конечных точек (n=63)	С конечными точками (n=37)
SD САД, мм рт. ст.	9,5±3,5	11,2±4,0*
SD ДАД, мм рт. ст.	6,3±2,1	6,3±2,5
SD ЧСС в минуту	6,2±2,7	6,9±3,5

Примечание: SD САД – межвизитная вариабельность САД, SD ДАД – межвизитная вариабельность ДАД, SD ЧСС – межвизитная вариабельность ЧСС. *p<0,05 критерий Манну-Уитни

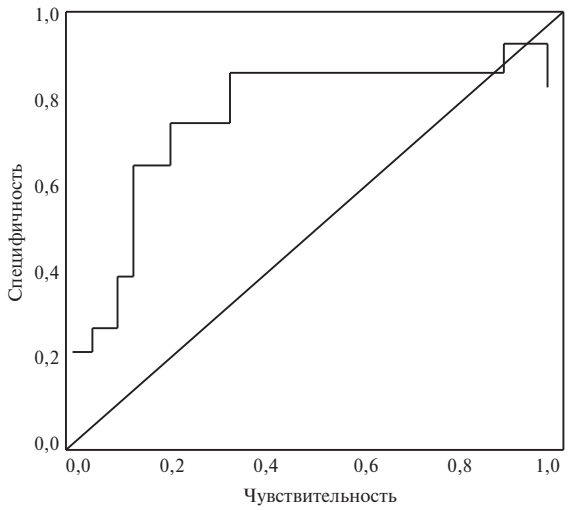

Рис. 1. Результаты ROC-анализа для показателя межвизитной вариабельности АД у пациентов с конечными точками

тов и течения ХСН и использования препаратов, оказывающих доказанное действие на прогноза. Мы анализировали межвизитную вариабельность клинического АД, значение которой активно изучается у пациентов с АГ [4,7-8]. Полученные нами данные указывают на то, что этот показатель может иметь значение и у больных ХСН со сниженной ФВ. Межвизитная вариабельность систолического АД >10,9 мм рт. ст. ассоциировалась со значительным ухудшением прогноза в течение 1,5 лет у больных ХСН со сниженной ФВ.

В исследовании HEAAL ретроспективно анализировали межвизитную вариабельность АД у пациентов с ХСН II-IV функционального класса (NYHA) со сниженной систолической функцией (ФВ<40%), получавших лозартан в высокой (150 мг/сут) и низкой (50 мг/сут) дозах. Рассчитывали SD, CV и истинную среднюю вариабельность (ARV) АД в течение 6,8 лет (12 визитов). Значение SD составило 11,05±4,28 мм рт. ст., а CV − 8,8±3,2%, что согласуется со значениями, полученными в нашем исследовании (10,2±3,8 мм рт. ст. и 8,2±3,0%, соответственно). Как и в нашем исследовании, высокая межвизитная вариабельность систолического АД ассоциировалась с повышением риска госпитализации по поводу декомпенсации ХСН и смерти (относительный риск 1,023, 95% доверительный интервал 1,013-1,034, p<0,0001), независимо от дозы лозартана [23].

Ранее у пациентов с ХСН изучали в основном суточную вариабельность АД, которую оценивали при 24-часовом мониторировании АД. Результаты исследований были противоречивыми, однако позволяли предположить связь низкой вариабельности АД с неблагоприятными исходами. Это объясняли нарушением нейрогормональной регуляции, являющейся основным механизмом формирования вариабельности АД, а также неспособностью сердечно-сосудистой системы обеспечивать адаптацию АД при ХСН [26].

Полученные нами данные согласуются с результатами крупного ретроспективного анализа исследования HEAAL и подтверждают, что краткосрочная (суточное мониторирование) и межвизитная вариабельность АД (клиническое измерение) отражают состояние разных регуляторных систем. Возможное неблагоприятное значение более высокой межвизитной вариабельности АД можно объяснить тем, что в условиях ХСН со сниженной ФВ утрачивается способность организма поддерживать стабильный уровень АД и повышается его чувствительность к внешним факторам, в том числе к лечению. Так, авторы анализа HEAAL предположили, что у пациентов с ХСН и низкой ФВ параллельно с прогрессированием поражения органов-мишеней развивается фенотип автономной вариабельности АД [23].

Обращает внимание, что в нашем исследовании межвизитная вариабельность клинического систолического АД была единственным достоверным предиктором неблагоприятных исходов. Отсутствие прогностического значения хорошо известных предикторов неблагоприятного прогноза (возраста, функцио-

ТАБЛИЦА 5. Сравнительный анализ групп в зависимости от наличия фибрилляции предсердий (ФП)

Показатели	Без ФП (n=78)	ФП (n=22)
Возраст, годы	63,8±9,2	66,4±9,8
САД исходное, мм рт. ст.	127,0±15,6	129,9±13,3
ДАД исходное, мм рт. ст.	77,1±7,7	80,7±9,9
ЧСС исходная в минуту	70,8±9,3	77,7±12,6*
САД конечное, мм рт. ст.	122,3±12,8	125,4±14,6
ДАД конечное, мм рт. ст.	74,8±8,0	74,8±10,3
ЧСС конечная в минуту	67,9±10,1	71,2±7,6*
SD САД, мм рт. ст.	10,6±3,8	8,8±3,6
SD ДАД, мм рт. ст.	6,4±2,2	5,7±2,4
SD ЧСС в минуту	6,3±2,6	6,8±3,9
Конечная точка, n (%)	38 (37,2)	9 (36,4)
Смерть	19 (24,4)	2 (9,1)
Госпитализация по поводу ХСН	11 (14,1)	6 (27,3)
Инфаркт миокарда	5 (6,4)	1 (4,5)
Инсульт	3 (3,8)	0

Примечание: *p<0,05 критерий Манна-Уитни

ТАБЛИЦА 6. Сравнение групп по основным показателям в зависимости от SD САД (мм рт. ст.)

Показатели	SD САД <10,9 (n=52)	SD САД >10,9 (n=48)
Возраст, годы	64,6±9,3	64,1±9,4
Индекс массы тела, кг/м^2	29,4±5,2	27,7±4,3
Функциональный класс, II/III/IV, n	17/35/0	20/25/3
ФВ, %	31,5± 4,0	33,2±4,4
САД, мм рт. ст.	121,9±12,8	127,3±9,2*
ДАД, мм рт. ст.	76,2±5,7	78,2±5,7
ЧСС в минуту	71,1±7,0	70,8±5,6
SD САД, мм рт. ст.	7,3±2,2	13,3±2,3
SD ДАД, мм рт. ст.	5,5±2,1	7,0±2,0
SD ЧСС в минуту	6,2±2,6	6,6±3,3
Конечная точка, n (%)	16 (34,0)	31 (66,0)
Смерть	8 (50,0)	13 (41,9)
Госпитализация по поводу ХСН	5 (31,3)	12 (38,7)
Инфаркт миокарда	2 (12,5)	4 (12,9)
Инсульт	1 (6,25)	2 (6,5)

Примечание: *p<0,05 между группами

нального класса по NYHA, систолического АД и ЧСС, ФВ и концентрации NT-proBNP) может объясняться несколькими причинами. Несомненным ограничением исследования был небольшой объем выборки. Кроме того, в исследование включали пациентов со сниженной ФВ, высоким содержанием NT-proBNP и II-III функциональным классом по NYHA, т.е. с неблагоприятным прогнозом. ФВ находилась в узком диапазоне. Концентрация NT-proBNP была более вариабельной, однако у всех пациентов превышала пороговое значение, соответствующее неблагоприятному прогнозу.

Фибрилляция предсердий затрудняет точное измерение АД и, следовательно, может способствовать увеличению его колебаний [27]. Однако по данным N. Pagonas и соавт., наличие фибрилляции предсердий не оказывало влияния на точность трехкратного измерения АД осциллометрическим прибором [28]. Мы не выявили достоверных различий АД и межвизитной вариабельности АД у пациентов, страдавших и не страдавших фибрилляцией предсердий.

Мы сопоставили межвизитную вариабельность АД с вариабельностью функции почек, поскольку лечение, особенно ингибиторами АПФ и диуретиками, может повлиять на содержание сывороточного креатинина и скорость клубочковой фильтрации. Какой-либо связи межвизитной вариабельности АД и показателей функции почек, а также вариабельности концентрации креатинина и скорости клубочковой фильтрации с исходами не выявили.

Ограничения исследования

Ограничениями исследования были ретроспективный пилотный дизайн и относительно небольшой размер выборки. Кроме того, детально не анализировали характер терапии (время приема и спектр препаратов, длительность действия, дозы). Для подтверждения прогностического значения межвизитной вариабельности АД при ХСН со сниженной ФВ необходимы более крупные проспективные исследования. Ввиду отсутствия данных о ФВ, NT-proBNP, креатинине и скорости клубочковой фильтрации на каждом визите, когда измеряли АД, не представляется возможным оценить прогностическое значение их вариабельности и сопоставить с межвизитной вариабельностью АД.

Заключение

У больных с компенсированной ХСН со сниженной ФВ, получающих стабильную терапию, наблюдается неоднородность индивидуальной межвизитной вариабельности АД, а межвизитная вариабельность систолического АД>10,9 мм рт. ст. может рассматриваться как один из предикторов неблагоприятных исходов. Для подтверждения прогностического значения межвизитной вариабельности систолического АД у пациентов с компенсированной ХСН со сниженной ФВ необходимо проведение крупного проспективного исследования.

1. Muntner P, Joyce C, Levitan EB. Reproducibility of visit-to-visit variability of blood pressure measured as part of routine clinical care. J Hypertens 2011;29(12): 2332-8.
2. Muntner P, Schimbo D, Tonelli M, et al. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. Hypertension 2011;57:160-6.
3. Rossignol P, Kessler M, Zannad F. Visit-to-visit blood pressure variability and risk for progression of cardiovascular and renal diseases. Curr Opin Nephrol Hypertens 2013;22:59-64.
4. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. Lancet 2010;375:895-905.
5. Zanchetti A. Wars, war games, and dead bodies on the battlefield: variations on the theme of blood pressure variability. Stroke 2011;42:2722-4.
6. Poulter NR, Wedel H., Dahlof B et al. for the ASCOT Investigators. Role of blood pressure and other Variables in the differential cardiovascular events rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). Lancet 2005;366:907-13.
7. Rothwell PM. Limitations of usual pressure hypothesis and the importance of variability, instability and episodic hypertension. Lancet 2010;375:938-48.
8. Webb A, Fischer U, Mehta Z, Rothwell P.M Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2010;375:906–15.
9. Poortvliet R, Ford I, Lloyd SM, et al. Blood Pressure Variability and Cardiovascular Risk in the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). PLoS ONE 2012;7(12):e52438.
10. Okada H, Fukui M, Tanaka M, et al. Visit-to-visit blood pressure variability is a novel risk factor for the development and progression of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2013;36 (7):1908-12.
11. Okada H, Fukui M, Tanaka M, et al Visit-to-visit variability in systolic blood pressure is correlated with diabetic nephropathy and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. Atherosclerosis 2012;220(1):155-9.
12. Parati G, Ochoa J, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. Nat Rev Cardiol 2013;10:143–55.
13. Rosner B, Polk B. The implications of blood pressure variability for clinical and screening purposes. J Chronic Dis 1979;32(6):451-61.
14. Горбунов В.М. Современные представления о вариабельности артериального давления. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2012;8:810-8.
15. Yildiran T, Koc M, Bozkurt A, et al. Low pulse pressure as a predictor of death in patients with mild to advanced heart failure. Tex Heart Inst J 2010;37(3):284–90.
16. Raphael CE, Whinnett ZI, Davies JE, et al. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure. Heart 2009;95(1):56-62.
17. Ather S, Chan W, Chillar A, et al. Association of systolic blood pressure with mortality in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a complex relationship. Am Heart J 2011;161(3):567-73.
18. Guder G, Frantz S, Bauersachs J, et al. Reverse epidemiology in systolic and non-systolic heart failure: cumulative prognostic benefit of classical cardiovascular risk factors. Circ Heart Fail 2009;2(6):563-71.
19. Radaelli A, Perlangeli S, Cerutti MC, et al. Altered blood pressure variability in patients with congestive heart failure, J Hypertens 1999;17(12):1905-10.
20. Portaluppi F, Montanari L, Ferlini M, et al. Differences in blood pressure regulation of congestive heart failure, before and after treatment, correlate with changes in the circulating pattern of atrial natriuretic peptide. Eur Heart J 1992;13:990-6.
21. Giles TD, Roffidal L, Quiroz A, Sander G, Tresznewsky OJ. Circadian variation in blood pressure and heart rate in nonhypertensive congestive heart failure. Cardiovasc Pharmacol 1996;28(6):733-40.
22. Gibelin P, Spillner E, Bonnan S, Chevallier T. Non-invasive blood pressure variability in chronic heart failure: characteristics and prognostic value. Arch Mal Coeur Vaiss 2003;96(10):955-62.
23. Rossignol P, Girerd N, Gregory D, et al. Increased visit-to-visit blood pressure variability is associated with worse cardiovascular outcomes in low ejection fraction heart failure patients: Insights from the HEAAL study. Int J Cardiol 2015;187:183-9.
24. Mena L, Pintos S, Queipo NV. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. J Hypertens 2003;23:505-11.
25. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 2006;27:65-75.
26. Grassi G, Bombelli M, Brambilla G, et al. Total cardiovascular risk, blood pressure variability and adrenergic overdrive in hypertension: evidence, mechanisms and clinical implications. Curr Hypertens Rep 2012;14(4):333-8.
27. Corino VDA, Mainardi1 LT, Belletti S, Lombardi F. Spectral analysis of blood pressure variability in atrial fibrillation. Computers in Cardiology 2008;35:833–6.
28. Pagonas N, Schmidt S, Eysel J, et al. Impact of atrial fibrillation on the accuracy of oscillometric blood pressure monitoring. Hypertension 2013;62:579-84.

High visit-to-visit SBP variability is a predictor of adverse outcomes in hypertensive patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction

E.A.Troitskaya, Z.D.Kobalava, Y.V.Kotovskaya, L.A.Babaeva

Aim. To evaluate visit-to-visit BP variability (BPV) and its prognostic significance in patients with stable heart failure (HF) with reduced ejection fraction (EF<40%).

Material and methods. The study included 100 pts (80

men, age 64,4±9,3 yrs, BP 127,6±15,1/77,9±8,3 mmHg) with stable II-III NYHA class HF (mean EF 32,3±4,3%). Patients received stable treatment with ACE inhibitors, beta-blockers, spironolactone and furosemide. BP was measured with a validated oscillometric device. Visit-to-visit BPV was calculated as SD for 7 visits during 18 months of unchanged therapy. The endpoints included death, myocardial infarction (MI), stroke, hospitalization for HF.

Results. Visit-to visit systolic and diastolic BPV varied from 2.3 to 20.0 mm Hg and from 1.5 to 13.0 mm Hg, respectively. Thirty seven patients achieved 47 endpoints (21 deaths, 17 hospitalizations for HF, 6 MI and 3 strokes). There was no significant difference between groups with and without endpoints in age, gender, history of MI, baseline BP, severity of HF, EF. The patients with endpoints had higher visit-to-visit systolic BPV (11.2±4.0 vs 9.5±3.5 mm Hg, $p<0.05$). Nonlinear logistic regression analysis revealed higher risk of adverse outcomes in patients with higher visit-to-visit systolic BPV (OR 1.13, 95% CI 1.0-1.27, p=0.03). Area under curve (AUC) for visit-to-visit systolic BPV>10.9 mmHg was 0.74, 95% CI 0.53-0.94 (sensitivity 72.7%, specificity 80%, p=0.02),

Conclusion. Systolic visit-to-visit BPV was a strong significant predictor of adverse outcomes in patients with stable HF with reduced EF. The threshold of visit-to-visit systolic BPV>10.9 mmHg may be used as prognostic criteria in this patient population.

Key words. *Arterial hypertension, chronic heart failure, reduced ejection fraction, visit-to-visit BP variability.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (1), 32-37.

Артериальное давление у очень пожилых: различия между руками и ортостатические изменения

Ж.Д. Кобалава[1], Ю.В. Котовская[1], Алам Ашрафул[1], Н.Е. Ежова[2]

[1]Российский университет дружбы народов, [2]МГУ имени М.В. Ломоносова

Цель. Изучение различий АД между руками, ортостатической реакции АД и их предикторов у больных очень пожилого возраста с АГ.

Материал и методы. В исследование, проводившееся методом "поперечного среза", были включены 67 пациентов в возрасте 80 лет и старше с леченной АГ (средний возраст 84,1±3,1 года, 25,5% мужчин, среднее систолическое АД [САД] 134,8±23,2 мм рт. ст.). АД измеряли осциллометрическим методом одновременно на обеих руках в положении сидя, а также через 2 минуты после перехода в вертикальное положение. Для оценки параметров центральной пульсовой волны и артериальной ригидности использовали систему BPLab Vasotens в режиме офисного измерения.

Результаты. Медиана различий (Δ) САД между руками составила 4,00 (2,50; 9,00) мм рт. ст. Доля пациентов с ΔСАД⩾10 мм рт. ст. равнялась 25,4%. Последние характеризовались более высокими средними значениями индекса массы тела (31,39±5,73 и 28,48±4,1 кг/м^2, $p<0,05$) и окружности талии (116,3±13,6 и 107,7±11,2 см, $p<0,05$) по сравнению с пациентами с меньшей асимметрией САД. Скорость распространения пульсовой волны была достоверно выше у пациентов с большей ΔСАД (11,65±1,46 и 10,75±1,71 м/с, $p<0,05$). Выявлена положительная корреляция ΔСАД с индексом прироста в аорте ($r=0,277$, $p<0,05$). У пациентов с бессимптомной ортостатической гипотензией (22,4% больных) были выше значения САД и пульсового давления в плечевой артерии, в то время как САД в аорте и параметры артериальной ригидности достоверно не отличались от таковых у пациентов без ортостатической гипотензии.

Заключение. Увеличение разницы САД между руками у очень пожилых пациентов ассоциировано с наличием абдоминального ожирения и более выраженной артериальной ригидностью. Достоверные клинические предикторы ортостатической реакции АД установить не удалось. По всей видимости, в данной группе пациентов феномены ортостатической гипотензии и гипертонии не связаны с параметрами артериальной ригидности.

Ключевые слова. *Артериальная гипертония, ортостатическая гипотензия, различия АД между руками, очень пожилые.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (1), 38-42.

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

Различия артериального давления (АД) между руками и ортостатическая реакция АД существенно влияют на прогноз пациентов с артериальной гипертонией (АГ), что нашло отражение в рекомендациях по лечению артериальной гипертонии ESH/ESC 2013 года [1]. Чтобы исключить влияние вариабельности АД, его рекомендуется измерять на обеих руках одновременно. В дальнейшем следует опираться на результаты измерения на руке с более высокими значениями АД. Значимыми считают различия систолического АД (САД) >10 мм рт. ст. Имеются данные о том, что асимметрия САД на двух руках повышает риск сердечно-сосудистых исходов [2]. Данные о частоте подобных различий и их предикторах (при исключении поражения аорты и крупных сосудов) вариабельны.

Пожилой возраст ассоциируется с повышением частоты ортостатической гипотензии (ОГ) [3]. Так, по данным исследования TILDA, частота ОГ в общей популяции составила 6,9%, тогда как среди людей старше 80 лет она встречалась почти в три раза чаще (18,5%) [4]. В связи с этим у пожилых рекомендуется измерять АД через 1 минуту и 3 минуты пребывания в вертикальном положении. ОГ – это снижение САД более чем на 20 мм рт. ст. или диастолического АД (ДАД) более чем на 10 мм рт. ст. через 3 минуты пребывания в положении стоя [1]. ОГ сопровождается более высокой смертностью и более высокой частотой сердечно-сосудистых событий [5-7]. Феномену ортостатической гипертонии уделяется меньше внимания, чем ОГ, хотя в последнее время появились данные о том, что такой вид ортостатической реакции также является прогностически неблагоприятным и ассоциирован с повышением риска ишемического инсульта и частоты "немых" инсультов и гипертрофии левого желудочка [8]. Оба феномена могут быть связаны с артериальной ригидностью.

Целью исследования было изучение различий АД между руками, ортостатической реакции и их предикторов у больных АГ очень пожилого возраста.

Материал и методы

В исследование, проводившееся методом "поперечного среза", включали пациентов в возрасте 80 лет и старше. Критериями исключения были фракция выброса левого желудочка <40%, аортальный стеноз, клинические и ультразвуковые признаки поражения аорты и брахиоцефальных сосудов, которые могли привести к разнице АД между руками, постоянная форма фибрилляции предсердий,

декомпенсированный сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA (IIБ-III стадии по Стражеско-Василенко), скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м^2, тяжелые хронические заболевания, ампутация конечностей.

АД измеряли дважды с интервалом в 1 минуту в положении сидя валидированным осциллометрическим прибором с двумя манжетками, позволяющим выполнять одновременное измерение АД на обеих руках [1]. Данные двух измерений усредняли. Для оценки различий САД между руками рассчитывали модуль разности САД на правой и левой руках. На руке с более высоким АД дополнительно измеряли АД через 2 минуты после перехода в вертикальное положение.

Для оценки параметров центральной пульсовой волны и артериальной ригидности использовали систему BPLab Vasotens ("Петр Телегин", Россия) в режиме офисного измерения. Все показатели артериальной жесткости (скорость распространения пульсовой волны в аорте – СРПВао, индекс аугментации в аорте, время распространения отраженной пульсовой волны, индекс артериальной жесткости) были нормированы по частоте сердечных сокращений (ЧСС). Эхокардиографию проводили на аппарате Vivid 7 (General Electrics, США) по стандартному протоколу. Фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) рассчитывали с помощью метода Simpson, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) – как отношение ММЛЖ, вычисленной по формуле ASE, к площади поверхности тела (по DuBois).

Статистический анализ проводился в программе GraphPad Prism версии 5.00 для Windows. Количественные переменные представлены в виде средних значений с указанием стандартного отклонения (M±SD) в случае нормального распределения признака или в виде медианы с межквартильным интервалом (Me; 25 и 75 перцентиль) при ненормальном распределении. Дискретные переменные описаны абсолютными (n) и относительными (%) величинами. Для сравнения параметров центральной и периферической пульсовой волны, артериальной ригидности и прочих признаков в терцилях периферического САД был использован однофакторный дисперсионный анализ ANOVA (one way Analysis Of Variance) в сочетании с дополнительным тестом Бонферрони при необходимости множественных сравнений; при ненормальном распределении – тест Kruskal-Wallis с последующим тестом Dunns. Для выявления различий средних величин признака в двух группах применяли непарный t-тест в случае нормального распределения, в противном случае сравнивали медианы с использованием критерия Манна-Уитни. Для корреляционного анализа применяли коэффициенты Пирсона и Спирмена при нормальном и ненормальном распределении признака, соответственно. Для оценки нормальности распределения использовали тест D'Agostino-Pearson. Различия средних величин и корреляционные связи считали достоверными при уровне значимости p <0,05.

Результаты

Характеристика больных. В исследование были включены 67 пациентов в возрасте 80 лет и старше (табл. 1). Все они получали комбинированную антигипертензивную терапию, включавшую ингибитор АПФ или блокатор рецепторов ангиотензина II, β-адреноблокатор, тиазидный диуретик. Диапазон САД в положении сидя на руке с максимальным значением составил от 102 до 201 мм рт. ст., ДАД – от 46 до 93 мм рт. ст. По результатам клинического измерения АД на плечевой артерии контролируемая АГ (<150/90 мм рт. ст.) имелась у 47 (70%) пациентов, изолированное повышение САД – у 16 (24%), изолированное повышение ДАД не отмечалось. АГ, не контролируемая по САД и ДАД, была выявлена у 4 (6%) пациентов. Среднее клиническое САД на плечевой артерии составило 134,8±23,2 мм рт. ст., клиническое ДАД на плечевой артерии – 73,1±11,8 мм рт. ст., пульсовое давление (ПД) на плечевой артерии – 61,8±19,3 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 67,5±7,8 в минуту.

Пациенты были разделены на терцили в зависимости от САД в положении сидя: I терциль – от 94 до 127,4 мм рт. ст., II – от 127,5 до 140,9 мм рт. ст., III – от 141 до 175 мм рт. ст. Пациенты в подгруппах достоверно различались по индексу массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ), при этом их максимальные значения отмечались у пациентов с наибольшим САД (табл. 2). Статистически достоверных различий показателей липидного профиля между подгруппами выявлено не было.

Анализ различий АД между руками. Медиана разницы (Δ) САД между руками составила 4,00 (2,50; 9,00) мм рт. ст., ДАД – 3,00 (2,00; 5,00) мм рт. ст., ПД – 4,00 (1,50; 8,00) мм рт. ст. Значения ΔСАД варьировались от 0 до 30 мм рт. ст., ΔДАД – от 0 до 24 мм рт. ст., ΔПД – от 0 до 32 мм рт. ст. Доля пациентов с ΔСАД ⩾10 мм рт. ст. составила 20,9% (n=14). Пациенты с большей ΔСАД между руками характеризовались достоверно большими ИМТ и ОТ, тогда как метаболические параметры значимо не различались (табл. 3). ΔСАД статистически значимо коррелировала с ОТ (r=0,2827; p<0,05).

Были выявлены различия между подгруппами в скорости распространения пульсовой волны в аорте и времени распространения отраженной волны. Значимые различия значений индекса аугментации в аорте, а

ТАБЛИЦА 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов и факторы риска сердечно-сосудистых осложнений (n=67)

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	17 (25,4)
Возраст, годы	84,1±3,1
Курение, n (%)	4 (6)
ИМТ, кг/м^2	29,2±4,7
Ожирение I-III степени, n (%)	20 (29,85)
Абдоминальное ожирение*, n (%)	57(85,1)
Дислипидемия**, n (%)	56 (83,6)
Глюкоза плазмы, ммоль/л	6,28 (5,68; 7,23)
САД на плечевой артерии, мм рт. ст.	134,8±23,2
ДАД на плечевой артерии, мм рт. ст.	73,1±11,8
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	52,76±15,52
СКФ 45-60 мл/мин/1,73 м^2, n (%)	27 (40,3)
СКФ 30-45 мл/мин/1,73 м^2, n (%)	12 (17,9)
Хрон. сердечная недостаточность I-II ФК, n (%)	52 (77,6)
Сахарный диабет, n (%)	21 (31,3)

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации. *окружность талии (ОТ) у женщин ⩾88 см, у мужчин ⩾102 см. **Липопротеиды низкой плотности >3,0 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин, триглицериды >1,7 ммоль/л, общий холестерин >4,9ммоль/л

ТАБЛИЦА 2. Клинико-демографические и лабораторные показатели в зависимости от терциля САД

Показатель	I терциль (n=22)	II терциль (n=22)	III терциль (n=23)	p
Мужчины, n (%)	8 (36,4)	4 (18,2)	5 (21,7)	0,339
Возраст, годы	84,3±4,4	83,3±2,1	83,4±2,2	0,988
ИМТ, кг/м²	27,09±3,69	29,42±4,22	31,06±5,34	<0,05
ОТ, см	103,8±9,4	110,5±11,0	115,2±13,9	<0,01
ТГ, ммоль/л	1,46±0,84	1,56±0,72	1,68±0,62	0,422
ОХС, ммоль/л	5,11±1,62	5,43±1,38	5,36±0,99	0,749
ЛНП, ммоль/л	3,58±0,91	3,41±0,86	3,23±1,04	0,790
ЛВП, ммоль/л	1,37±0,36	1,11±0,37	1,38±0,58	0,358
СКФ, мл/мин/1,73 м²	55,45±11,55	52,75±16,38	50,09±18,15	0,526
САД, мм рт. ст.	113,8±9,08	133,6±4,0	151,7±10,5	<0,0001
ДАД, мм рт. ст.	67,9±11,9	74,4±10,8	76,9±11,1	<0,05
ПД, мм рт. ст.	53,3±18,2	60,1±10,5	72,0±22,9	<0,005

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ТГ – триглицериды, ОХС – общий холестерин, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ЛВП – липопротеиды высокой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ТАБЛИЦА 3. Характеристика пациентов в зависимости от разницы САД между руками

Показатель	ΔСАД <10 мм рт. ст. (n=50	ΔСАД ⩾10 мм рт. ст. (n=17)	p
Мужчины, n (%)	14 (28,0)	3 (17,6)	0,3209
Возраст, лет	83 (81; 86)	83 (81; 85)	0,6949
ИМТ, кг/м²	28,48±4,11	31,39±5,73	<0,05
ОТ, см	107,7±11,3	116,3±13,6	<0,05
ОХС, ммоль/л	5,39±1,41	5,00±1,06	0,3433
ТГ, ммоль/л	1,39 (1,03; 2,14)	1,62 (0,91; 1,87)	0,6920
Гликемия, ммоль/л	6,1 (5,53; 7,55)	6,6 (5,87; 7,07)	0,5756
СКФ, мл/мин/1,73 м²	53,41±13,88	47,86±19,01	0,2300
САД, мм рт. ст.	131,5± 18,1	138,6±15,7	0,1547
ДАД, мм рт. ст.	67,0±9,4	70,1±10,6	0,2524
ПД, мм рт. ст.	64,5±15,0	68,5±14,7	0,3444
САДао, мм рт. ст.	122,8±16,1	126,3±12,5	0,4145
ДАДао, мм рт. ст.	69,8±9,6	71,5±10,7	0,5603
ПДао, мм рт. ст.	51,0 (42,5; 64,0)	56,0 (47,5; 61,5)	0,4904
ИП, %	37,0 (26,0; 47,0)	41,0 (27,0; 49,0)	0,7404
СРПВ в аорте, м/с	10,75±1,71	11,65±1,46	<0,05
Время отр. волны, мс	131,2±17,6	121,0±14,2	<0,05
ИММЛЖ, г/м²	125,2±29,07	139,5±25,53	0,1308

Примечание: ΔСАД – разница САД между руками, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОХС – общий холестерин, ИП – индекс прироста ПД в аорте, приведенный к ЧСС 75 в минуту, САДао/ДАДао/ПДао – аортальное систолическое/диастолическое/пульсовое АД. Время отраженной волны, приведенное к ЧСС 75 в минуту

также параметров, отражающих состояние других органов-мишеней – почек (скорость клубочковой фильтрации) и сердца (ИММЛЖ) между подгруппами отсутствовали (табл. 3).

При анализе взаимосвязей разницы САД и ПД между руками с параметрами пульсовой волны была обнаружена обратная корреляция между временем распространения отраженной пульсовой волны, приведенном к ЧСС 75 в минуту, и величиной разности как САД, так и ПД между руками, причем во втором случае связь была сильнее (r=-0,267, p<0,05; r=-0,315, p<0,01, соответственно). Имелась прямая взаимосвязь между индексом аугментации в аорте, также нормированному по ЧСС, и разницей АД между руками (r=0,277 и r=0,246, p<0,05, для САД и ПД, соответственно) (табл. 4). Достоверной взаимосвязи параметров артериальной ригидности с ИМТ и ОТ выявлено не было.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об ассоциации разницы САД между руками с антропометрическими параметрами, характеризующими ожирение, и показателями артериальной ригидности.

Изменение АД при переходе в вертикальное положение. При проведении ортостатической пробы САД на плечевой артерии (через 2 минуты после перехода пациента в вертикальное положение) повысилось у 26 пациентов (максимальное повышение давления составило 27 мм рт. ст.), в том числе у 8 (11,9%) – более чем на 20 мм рт. ст., не изменилось у 4 и снизилось у 37 (максимальное снижение САД – 37 мм рт. ст.), в том числе у 15 (22,4%) – более чем на 20 мм рт. ст. У всех пациентов ортостатическое снижение САД ⩾20 мм рт. ст. было бессимптомным.

При сравнении подгрупп пациентов, выделенных в зависимости от наличия ортостатической гипотензии или гипертонии (табл. 5), было установлено, что у пациентов с большим снижением САД исходные значения периферического САД и ПД были достоверно выше, но уровни центрального САД значимо не отличались, что свидетельствует о возможной ассоциации выраженности снижения САД с его амплификацией. Однако, различий между группами по другим косвенным (индекс прироста) и прямым (СРПВ) параметрам артериальной ригидности выявлено не было. Таким образом, взаимосвязи ортостатической реакции АД с клиническими параметрами и показателями артериальной ригидности установлено не было.

Обсуждение

В настоящем исследовании у пациентов очень пожилого возраста были изучены феномены, связанные с клиническим измерением АД: ортостатическая гипотензия, ортостатическая гипертония и разница САД между руками. Разница САД между руками более 10 мм рт. ст. может указывать на патологию супрааортальных артерий, для исключения которой проводили ультразвуковое исследование.

Доля пациентов с ΔСАД ⩾10 мм рт. ст. составила 25,4%. Увеличение разницы САД между руками было ассоциировано как с прямыми (СРПВ), так и с косвен-

ТАБЛИЦА 4. Взаимосвязь разницы АД между руками с параметрами артериальной ригидности и центральной пульсовой волны

Показатель	ΔСАД		ΔПД	
	r	p	r	p
Время отр. волны	-0,267	<0,05	-0,315	<0,01
СРПВао	0,329	0,108	0,191	0,128
ИП	0,277	<0,05	0,246	<0,05
САДао	0,011	0,928	0,045	0,72

Примечание: ΔСАД/ΔПД – разница систолического/пульсового АД между руками, СРПВао – скорость распространения пульсовой волны в аорте, ИП – индекс прироста ПД в аорте, приведенный к ЧСС 75 в минуту, САДао – аортальное систолическое артериальное давление

ТАБЛИЦА 5. Сравнительная характеристика пациентов в зависимости от ортостатической реакции САД

Показатель	Снижение ⩾20 мм рт. ст. (n=15)	Изменение ±19 мм рт. ст. (n=44)	Повышение ⩾20 мм рт. ст. (n=8)	p
Мужчины, n (%)	6 (40,0)	9 (17,3)	2 (25,0)	0,323
Возраст, лет	84 (81; 86)	83 (81; 86)	83 (82; 86)	0,741
ИМТ, кг/м²	27,9 (24,5; 29,8)	29,0 (26,1; 33,6)	27,3 (24,9; 28,7)	0,357
ОТ, см	107,1±8,4	109,6±12,7	114,9±16,8	0,367
ОХС, ммоль/л	5,53±1,11	5,33±1,34	4,65±1,48	0,410
ЛНП, ммоль/л	4,05±0,48	3,21±0,79	3,19±0,89	<0,05
ТГ, ммоль/л	1,17 (0,82; 1,77)	1,55 (1,04; 2,26)	1,45 (1,13; 2,08)	0,252
Гликемия, ммоль/л	6,70 (5,51; 7,90)	6,10 (5,59; 6,87)	7,13 (6,25; 10,98)	0,418
САД, мм рт. ст.	145,9±28,7	132,2±20,2	121,8±10,1	<0,05
ДАД, мм рт. ст.	73,2±12,0	74,7±11,1	64,1±12,2	0,064
ПД, мм рт. ст.	72,7±24,7	58,8±17,5	57,6±8,3	<0,05
САДао, мм рт. ст.	125,2±11,8	122,6±16,9	122,9±10,2	0,851
ДАДао, мм рт. ст.	69,0±8,9	71,6±10,5	65,0±6,7	0,197
ПДао, мм рт. ст.	57,0 (50,0; 63,0)	47,5 (41,8; 61,8)	53,3 (59,5; 63,8)	0,148
ИА в аорте, %	43,0 (36,0; 50)	36,0 (24,0; 47,5)	42,0 (24,8; 56,8)	0,240
СРПВао, м/с	11,13±1,64	10,80±1,78	11,63±1,30	0,430

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОХС – общий холестерин, ЛНП – липопротеиды низкой плотности, ТГ – триглицериды, СРПВао – скорость распространения пульсовой волны в аорте, ИА – индекс аугментации в аорте, приведенный к ЧСС 75 в минуту

ными (время распространения отраженной волны, индекс аугментации, пульсовое давление) показателями артериальной ригидности, а также с признаками общего и абдоминального ожирения (ИМТ и ОТ).

Разница САД между руками ⩾10 мм рт. ст. считается специфичным (хотя и недостаточно чувствительным) признаком стеноза супрааортальных артерий и независимо ассоциирована с риском развития ИБС и инсульта и увеличением сердечно-сосудистой смертности [2,9-11]. Исследователи из Baltimore Longitudinal Study of Aging предположили, что частично ассоциация выраженных различий САД между руками с сердечно-сосудистым риском обусловлена артериальной ригидностью, и, действительно, доказали связь разницы САД между руками и каротидно-феморальной СРПВ [12]. В ряде исследований была выявлена независимая взаимосвязь разницы САД между руками более 10 мм рт. ст. с возрастом, индексом массы тела, дислипидемией, лодыжечно-плечевым индексом и АГ [12-14].

Наши данные согласуются с результатами исследования Baltimore Longitudinal Study of Aging (n=1045, средний возраст 66±13 лет), в котором было показано, что у пациентов со значительной разницей САД между руками (>10%) существенно повышается каротидно-феморальная скорость СРПВ (8,2±2 и 7,3±1,3 м/с, p<0,01, соответственно; как и в нашем исследовании, разница средних значений СРПВ между группами составила 0,9 м/с), а также ИМТ (31±6 и 27±4 кг/м², p<0,0001) и ОТ (100±14 и 91±12 см, p<0,0001) [12]. По мнению некоторых авторов, увеличение разницы АД между руками может свидетельствовать не только о наличии стеноза артерий, но и отражать наличие эндотелиальной дисфункции и выраженной артериальной ригидности, приводящих к невозможности функциональной компенсации различий анатомического строения правой и левой подключичных артерий [12,15].

ОГ часто встречается у пожилых людей [3] и ассоциирована с повышением риска цереброваскулярной болезни, инфаркта миокарда и увеличением общей смертности [7]. У пожилых пациентов ОГ вносит существенный вклад в общую смертность и приобретает особое значение как прогностический фактор, поскольку многие факторы риска, применимые для общей популяции, утрачивают предикторную ценность в очень пожилом возрасте [16]. В развитие ОГ вовлечены многие факторы, в том числе снижение чувствительности барорефлекса, дисфункция вегетативной нервной системы, артериальная ригидность и др. [3].

Феномену ортостатической гипертонии уделяется значительно меньше внимания, чем ОГ, хотя в последнее время появились данные о том, что такой вид ортостатической реакции также является прогностически неблагоприятным, повышая риск ишемического инсульта в 2,5 раза. У пожилых пациентов ортостатическая гипертония ассоциировалась с альбуминурией независимо от величины АД в положении сидя. При этом лечение доксазозином вызывало уменьшение альбуминурии и ортостатической гипертонии при неизменном уровне среднесуточного АД в положении сидя [17]. Установлена взаимосвязь ортостатической гипертонии с такими сердечно-сосудистыми факторами риска, как возраст, АГ, сахарный диабет, дислипидемия [8]. Есть данные о том, что ортостатическую гипертонию можно рассматривать как маркер прегипертонии и предиктор развития АГ в будущем (относительный риск составляет от 2,17 до 4,74 в зависимости от пола и расы), а также как маркер скрытой АГ. Последнее придает ортостатической гипертонии особое значение. Об участии артериальной жесткости в патогенезе этого состояния у пожилых свидетельствует то, что у молодых людей при переходе в вертикальное положение чаще наблюдается увеличение ДАД и ЧСС, а у пожилых – САД. Была отмечена взаимосвязь ортостатической реакции АД с типами двухфазного ритма: у овердипперов достоверно чаще встречается ортостатическая гипертония, а у найт-пикеров – ОГ. Очевидно, что сердечно-сосудистый риск в зависимости от типа ортостатической реакции имеет вид U-образной кривой [8]. В нескольких исследованиях подтверждена связь выраженности ортостатической реакции с АД, что, возможно, следует рассматривать в контексте оптимизации антигипертензивной терапии [3].

Частота бессимптомной ОГ в нашем исследовании составила 22,4%, ортостатической гипертонии – 11,9%. Частота первого феномена не отличалась от таковой в предыдущих исследованиях (от 8,9 до 30%). По данным нашего исследования, бессимптомная ОГ у очень пожилых пациентов ассоциировалась с более высокими

САД и ПД в плечевой артерии. Трактовка большей амплификации САД у пациентов с более высоким исходным САД при отсутствии различий по параметрам артериальной ригидности затруднительна. Представляется возможным исключить медикаментозный фактор, поскольку все пациенты получали β-адреноблокаторы, модифицирующий эффект которых на амплификацию САД наиболее выражен [18]. Для ортостатической гипертонии не было выявлено значимых клинических ассоциаций.

Таким образом, величина разницы АД между руками и тип ортостатической реакции потенциально имеют важное клиническое значение у людей пожилого возраста. Патофизиология этих состояний, их истинный вклад в развитие заболеваний и референсные значения однозначно не определены, что требует дальнейшего изучения проблемы.

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013; 34(28):2159-219.
2. Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Campbell JL, et al. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2012;379 (9819):905–16.
3. Bouhanick B, Meliani S, Doucet J, Bauduceau B, Verny C, Chamontin B, Le Floch JP, Gerodiab Study group. Orthostatic hypotension is associated with more severe hypertension in elderly autonomous diabetic patients from the French Gerodiab study at inclusion. Ann Cardiol Angeiol (Paris) 2014;63(3):176-82.
4. Finucane C, O'Connell MD, Fan CW, Savva GM, Soraghan CJ, Nolan H, Cronin H, Kenny RA. Age-related normative changes in phasic orthostatic blood pressure in a large population study: findings from the Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). Circulation 2014;130(20):1780-9.
5. Fedorowski A, Stavenow L, Hedblad B, Berglund G, Nilsson PM, Melander O. Orthostatic hypotension predicts all-cause mortality and coronary events in middle-aged individuals (The Malmo Preventive Project). Eur Heart J 2010;31:85–91.
6. Fagard RH, De Cort P. Orthostatic hypotension is a more robust predictor of cardiovascular events than night-time reverse dipping in elderly. Hypertension 2010; 56:56–61
7. Verwoert GC, Mattace-Raso FU, Hofman A, Heeringa J, Stricker BH, Breteler MM, Witteman JC. Orthostatic hypotension and risk of cardiovascular disease in elderly people: the Rotterdam study. J Am Geriatr Soc 2008;56(10):1816-20.
8. Kario K. Orthostatic hypertension – a new haemodynamic cardiovascular risk factor. Nat Rev Nephrol 2013;9(12):726-38.
9. English JA, Carell ES, Guidera SA, Tripp HF. Angiographic prevalence and clinical predictors of left subclavian stenosis in patients undergoing diagnostic cardiac catheterization. Catheter Cardiovasc Interv 2001;54(1):8-11.
10. Agarwal R, Bunaye Z, Bekele DM. Prognostic significance of between-arm blood pressure differences. Hypertension 2008;51:657-62.
11. Verberk WJ, Kessels AG, Thien T. Blood pressure measurement method and inter-arm differences: a meta-analysis. Am J Hypertens 2011;24(11):1201-8.
12. Canepa M, Milaneschi Y, Ameri P, AlGhatrif M, Leoncini G, Spallarossa P, et al. Relationship between inter-arm difference in systolic blood pressure and arterial stiffness in community-dwelling older adults. J Clin Hypertens (Greenwich) 2013;15(12):880-7.
13. Kimura A, Hashimoto J, Watabe D, Takahashi H, Ohkubo T, Kikuya M, Imai Y. Patient characteristics and factors associated with inter-arm difference of blood pressure measurements in a general population in Ohasama, Japan. J Hypertens 2004;22(12):2277-83.
14. Хохлов Р.А., Гайдашев А.Э., Ахмеджанов Н.М. Предикторы атеросклеротического поражения артерий конечностей по данным кардиоангиологического скрининга взрослого населения. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(5):470-6.
15. Hu W, Li J, Su H, Wang J, Xu J, Liu Y, et al. The inter-arm diastolic blood pressure difference induced by one arm ischemia: a new approach to assess vascular endothelia function. PLoS One 2014;13(9):e84765.
16. Jacobs JM, Stessman J, Ein-Mor E, Byrsztun M. Hypertension and 5-year mortality among 85-years-olds: the Jerusalem Longitudinal Study. J Am Med Dir Assoc 2012;13(8):759.
17. Hoshide S, Parati G, Matsui Y, Shibazaki S, Eguchi K, Kario K. Orthostatic hypertension: home blood pressure monitoring for detection and assessment of treatment with doxazosin. Hypertens Res 2012;35(1):100-6.
18. Avolio AP, Van Bortel LM, Boutouyrie P, Cockcroft J, McEniery CM, Protogerou MJ, et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension. Experts opinion and review of the data. Hypertension 2009;54:375-83.

Blood pressure in the very elderly: inter-arm difference and orthostatic reaction

Zh.D. Kovalava, Yu.V. Kotovskaya, Alam Ashraful, N.E. Ezhova

Aim. To evaluate inter-arm difference, orthostatic response and their clinical associations in the very elderly hypertensives.

Material and methods. Sixty seven hypertensive subjects older than 80 years (mean age 84.1±3.1 years, 25.5% male, mean clinic brachial systolic BP 134.8±23.2 mm Hg) were included in cross-sectional study. Simultaneous bilateral brachial BP measurements were performed using validated oscillometric cuff-based device in sitting postion and then after 2 minutes of standing. Central pulse waveform characteristics and arterial stiffness parameters were estimated by BPLab Vasotens system.

Results. The median of inter-arm difference in systolic BP (IADSBP) was 4.00 (2.50; 9.00) mm Hg. 25.4% participants had IADSBP ⩾10 mm Hg. These patients had significantly higher body mass index (31.39±5.73 vs 28.48±4.10 kg/m^2, $p<0.05$), waist circumference (116.3±13.6 vs 107.7±11.2 см, $p<0.05$) and pulse wave velocity in aorta (11.65±1.46 vs 10.75±1.71 м/с, $p<0.05$). Patients with asymptomatic orthostatic hypotension (22.4% of participants) had higher levels of brachial SBP and pulse pressure while central BPs and markers of arterial stiffness did not differ from those without orthostatic hypotension.

Conclusion. Significant IADSBP is associated with increased arterial stiffness and abdominal obesity in the very elderly hypertensive patients, whereas there was no evidence of interrelation between orthostatic response and arterial stiffness in such patients.

Key words. *Arterial hypertension, inter-arm difference, orthostatic hypotension, very elderly.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (1), 38-42.

Препараты прямого противовирусного действия в лечении вирусного гепатита С

Т.В. Симанкова, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, В.С. Моисеев

Российский университет дружбы народов

Цель. Изучение эффективности и безопасности ингибитора протеазы NS3/4A симепревира у "сложных" больных с HCV-инфекцией.

Материал и методы. Десять пациентов с хронической HCV-инфекцией, в том числе 8 мужчин (средний возраст – 46,8±12,4 лет), получали симепревир в дозе 150 мг/сут в течение 12 недель в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином в течение 24 недель (у 8 пациентов) или 48 недель (у 2 пациентов, не ответивших на предыдущую противовирусную терапию [ПВТ]). Основаниями для назначения трехкомпонентной ПВТ были отсутствие ответа на предыдущую ПВТ и/или компенсированный цирроз печени.

Результаты. Устойчивый вирусологический ответ был достигнут у 8 (80%) пациентов, в том числе у 7 (87%) из 8 больных с генотипом 1b, 6 (75%) из 8 больных циррозом печени и всех 6 (100%) пациентов с рецидивом HCV-инфекции после предыдущей двухкомпонентной терапии. Эрадикация HCV ассоциировалась с уменьшением плотности печени на 9,33±6,3 кПа ($p<0,005$). Наиболее частыми нежелательными явлениями были гриппоподобный синдром, снижение массы тела и изменения крови.

Заключение. Симепревир в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином достаточно эффективен и безопасен у пациентов с циррозом печени или рецидивом HCV-инфекции после предыдущей ПВТ и сохраняет актуальность в эпоху безинтерфероновых схем.

Ключевые слова. *Цирроз, гепатит С, симепревир, ингибиторы протеаз.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (1), 43-48.

Хронический гепатит С занимает существенное место в структуре заболеваемости и смертности во всем мире. Уже в 80-е годы прошлого века ВОЗ включила вирусные гепатиты в перечень наиболее опасных инфекционных заболеваний, для борьбы с которыми требуется объединение усилий служб здравоохранения всего мирового сообщества. Хроническая HCV-инфекция ассоциируется с высоким риском развития цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), которые характеризуются низкими (менее 5%) показателями 5-летней выживаемости [1-3].

Необходимость в проведении противовирусной терапии (ПВТ) у больных хроническим гепатитом С в настоящее время не вызывает сомнения. Основная цель ПВТ – достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО), который позволяет прекратить прогрессирование заболевания печени, предупредить развитие ЦП и его осложнений, включая ГЦК, а также вызвать регресс фиброза печени, даже на его продвинутых стадиях, в том числе ЦП [4]. До недавнего времени стандартом лечения хронического гепатита С была комбинация препаратов пегилированного интерферона и рибавирина (двухкомпонентная схема). Данная схема позволила вылечить огромное количество больных хроническим вирусным гепатитом С во всем мире, однако она имела ряд серьезных недостатков. В первую очередь, это низкая эффективность при инфекции, вызванной HCV 1-го генотипа, и "продвинутых" стадиях фиброза печени, высокая частота нежелательных реакций (гриппоподобный синдром, гематологические изменения, депрессия, тиреоидит, снижение массы тела, выпадение волос и др.), невозможность назначения при ЦП класса В и С по Чайлду-Пью и ряде сопутствующих заболеваний. В последние годы постоянно идет разработка новых, более эффективных и безопасных противовирусных препаратов и режимов лечения хронического гепатита С. Более глубокое изучение биологии вируса позволило выделить ряд специфических белков, принимающих непосредственное участие в его репликации. Данные белки стали мишенью для новых препаратов прямого противовирусного действия, в том числе ингибиторов протеазы [5-9].

Целью исследования было изучение эффективности и безопасности ингибитора протеазы NS3/4A симепревира у "сложных" больных с HCV-инфекцией (ЦП, отсутствие ответа на двухкомпонентную схему ПВТ).

Материал и методы

Среди 80 пациентов с хронической HCV-инфекцией, получавших ПВТ на основе интерферона, были отобраны 10 человек, в том числе 8 мужчин (средний возраст – 46,8±12,4 лет), у которых применяли симепревир в дозе 150 мг/сут в течение 12 недель в комбинации с пегилированным интерфероном α-2a в дозе 180 мкг/нед и рибавирином в дозе 1000-1200 мг/сут в зависимости от массы тела в течение 24 недель (у 8 пациентов) или 48 недель (у 2 пациентов, не ответивших на предыдущую ПВТ). Основаниями для назначения трехкомпонентной схемы ПВТ были отсутствие ответа на предыдущую ПВТ и/или компенсированный ЦП.

Средняя масса тела составила 87,0±17,4 кг; у 5 из 10 пациентов имелись избыточная масса тела или ожирение (индекс массы тела – 27,2±3,55 кг/м^2). Сопутствующие заболевания включали в себя сахарный диабет 2 типа у 2

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

ТАБЛИЦА 1. Безопасность трехкомпонентной схемы с симепревиром и терапии пегилированным интерфероном и рибавирином

	Симепревир + ПР (n=10)	Симепревир + ПР (n=6; пациенты, не ответившие на предыдущую терапию)	ПР (n=6; на фоне предыдущего курса ПВТ)
Пациенты с ⩾1 серьезным НЯ, n (%)*	1 (10,0)	0	0
Снижение дозы из-за НЯ или лабораторных отклонений	2 (20,0)	2 (33,3)	2 (33,3)
Лабораторные отклонения, n (%)			
Нейтропения	7 (70,0)	4 (66,6)	4 (66,6)
Нейтрофилы 0,5-0,75×10^9/л**	1 (10,0)	0	0
Тромбоцитопения	8 (80,0)	4 (66,6)	4 (66,6)
Тромбоциты 20-50×10^9/л	0	0	0
Анемия	6 (60,0)	2 (33,3)	2 (33,3)
Гемоглобин ⩽85 г/л***	3 (30,0)	0	0
Любая сыпь, n (%)#	1 (10,0)	0	0
Зуд	1 (10,0)	0	0
Фоточувствительность	0	0	0
Повышение билирубина	5 (50,0)	4 (66,6)	4 (66,6)

Примечание: П – пегилированный интерферон α-2a, Р – рибавирин, НЯ – нежелательное явление. *Госпитализация по поводу отслойки сетчатки через 5 месяцев после завершения тройной терапии с полным восстановлением зрения. **Нейтропения потребовала назначения Филграстима. ***Потребовалось назначение препаратов эритропоэтина. #У одного пациента сыпь была связана с пищевой аллергией.

пациентов, артериальную гипертонию у 2 и желчнокаменную болезнь у 1 (холецистэктомия в анамнезе). Средняя длительность HCV-инфекции составила 19,0±9,9 лет. У 8 пациентов определялся генотип 1b HCV, у 1 – одновременно генотип 1a, у 1 – только генотип 1a. У 7 пациентов оказалась неэффективной предыдущая терапия пегилированным интерфероном и рибавирином (у 6 из них развился рецидив HCV-инфекции в течение 6 месяцев после завершения ПВТ, а у 1 – наблюдался "нулевой" ответ). Всем пациентам перед началом трехкомпонентной терапии с симепревиром была проведена эластометрия печени с помощью аппарата Фиброскан®. Среднее значение плотности печени составило 22,27±11,39 кПа. Компенсированный ЦП (класс А по Чайлд-Пью) диагностировали у 8 пациентов с плотностью печени 12,5 кПа и более (24,03±10,10 кПа) [10]. У двух пациентов степень фиброза печени соответствовала F2 по METAVIR (8,1±1,2 кПа). У 5 пациентов проведена биопсия печени. У 3 больных выявили формирование ложных долек, у 1 – ступенчатые некрозы, у 2 – фиброз (F2 по METAVIR). Распределение по генетическому полиморфизму гена ИЛ-28B *rs12979860* было следующим: CC генотип – у 1, CT – у 6, TT – у 3. У 4 больных определялась низкая вирусная нагрузка (менее 800000 МЕ/мл). Среднее число лейкоцитов составило 5,57±1,4×10^9/л, тромбоцитов – 192,4±42,8×10^9/л, содержание гемоглобина – 151,5±17,2 г/л, альбумина – 39±3,09 г/л, АЛТ – 90,3±33,5 Ед/л.

Результаты

УВО был достигнут у 8 (80%) пациентов, в том числе у 7 (87%) из 8 больных с генотипом 1b, 6 (75%) из 8 больных ЦП и всех 6 (100%) пациентов с рецидивом HCV-инфекции после предыдущей двухкомпонентной терапии. Авиремия через 2 недели после начала ПВТ (нижний предел определения <25 МЕ/мл) наблюдалась у 5 (50%) пациентов, ранний вирусологический ответ был отмечен у всех больных (100%). У 2 (20%) пациентов с ЦП развился рецидив инфекции через 8 недель после завершения ПВТ. У обоих пациентов имелись другие неблагоприятные факторы, снижающие вероятность ответа на ПВТ, в том числе сахарный диабет у 1 и наличие двух субгенотипов вируса (1a и 1b).

У пациентов с эрадикацией HCV во время лечения отмечалось уменьшения плотности печени на 9,33±6,3 кПа ($p<0,005$), в то время как при рецидиве инфекции плотность печени не изменилась. У пациентов, ответивших на ПВТ, активность АЛТ снизилась с 90,3±33,5 до 21,6±12,9 Ед/л ($p<0,005$).

Наиболее частыми нежелательными явлениями, наблюдавшимися у всех пациентов, были гриппоподобный синдром, снижение массы тела (в среднем на 6,7±4,3 кг) и гематологические изменения (табл. 1). Реакции в месте введения пегинтерферона отмечались у 5 больных, снижение настроения – у 5, депрессия, потребовавшая специальной терапии, – у 1, кожный зуд – у 1.

Обсуждение

В данном исследовании УВО был достигнут у 80% пациентов, в том числе у 75% больных ЦП и всех пациентов с рецидивом HCV-инфекции, развившимся после предыдущей двухкомпонентной ПВТ, что соответствует данным крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований. Эра препаратов прямого противовирусного действия в лечении хронического гепатита С началась в 2011 году, когда были разработаны два первых ингибитора протеазы HCV – телапревир и боцепревир (табл. 2). Ингибиторы протеазы первого поколения использовали только в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином. Трехкомпонентная терапия позволила увеличить частоту УВО у некоторых категорий пациентов, инфицированных HCV 1-го генотипа, до 86%, однако у пациентов с "нулевым" ответом на предыдущую терапию частота его составляла лишь 41% [11,12]. Кроме того, включение боцепревира и телапревира в схему ПВТ сопровождалось дополнительными нежелательными явлениями, такими как сыпь, анальные симптомы, плохо контролируемая анемия, что в части случаев вынуждало прекра-

ТАБЛИЦА 2. Препараты прямого противовирусного действия

Группа	Препараты	Механизм действия
Ингибиторы протеазы NS3/NS4A		Препятствуют сборке вируса
Первое поколение*	Боцепревир, телапревир	
Второе поколение	Асунапревир, Симепревир, Паритапревир**	
Ингибиторы NS5A	Даклатасвир, Омбитасвир**, Ледипасвир	Препятствуют выходу вируса из клетки
Ингибиторы NS5B полимеразы		Блокируют репликацию вируса
Нуклеотидные	Софосбувир	
Ненуклеотидные	Дасабувир**	

Примечание: *не рекомендованы к широкому применению (европейские рекомендации); **в составе препарата Викейра Пак

щать лечение. К недостаткам этих препаратов относят взаимодействие с другими лекарственными средствами, высокий риск развития лекарственной резистентности и неудобство применения, снижающее приверженность пациентов к ПВТ [13,14].

Применение симепревира, который относят к ингибиторам протеазы второго поколения, позволило уменьшить частоту побочных эффектов и увеличить частоту достижения УВО. Симепревир назначают в дозе 150 мг один раз в сутки на 12 недель. Он имеет преимущества перед телапревиром и боцепревиром не только по фармакокинетике, но и по эффективности и безопасности [15]. Как и другие препараты этой группы, симепревир рекомендуют применять для лечения HCV-инфекции, вызванной вирусами 1-го и 4-го генотипа, у пациентов с компенсированным заболеванием печени (включая ЦП). Частота УВО при трехкомпонентной терапии с симепревиром в разных группах больных достигает 80-91%, а у пациентов с ЦП – 60-80% [16-19]. Нежелательные явления при лечении симепревиром встречались редко и служили причиной прекращения лечения в среднем в 1,5% случаев.

При изучении эффективности и безопасности симепревира в сочетании с пегинтерфероном и рибавирином у пациентов с рецидивом HCV-инфекции, развившимся после предыдущего курса ПВТ на основе интерферона, УВО наблюдался в целом в 79,2% случаев (200/260). У пациентов с “продвинутой” стадией фиброза частота его была несколько ниже – 74,4% (29/39) [16]. В исследованиях QUEST-1 и QUEST-2 у первичных пациентов УВО был достигнут в 80% (210/264) и 81% (209/257) случаев, соответственно. Однако у пациентов со стадией фиброза печени F4 частота УВО составила всего 60% (29/48) [17,18].

Безопасность и переносимость трехкомпонентной терапии с симепревиром в большинстве случаев аналогичны таковым двухкомпонентной схемы лечения [20]. В нашем исследовании частота нежелательных явлений не отличалась на фоне предыдущей терапии пегилированным интерфероном и рибавирином и у тех же больных на фоне трехкомпонентой терапии с симепревиром, хотя число пациентов было небольшим, поэтому статистический анализ не проводился. Однако по данным крупных исследований, большинство нежелательных эффектов трехкомпонентной схемы ПВТ связаны с действием интерферона [16-18]. Следует отметить, что добавление симепревира к пегинтерферону и рибавирину позволяет сократить длительность ПВТ до 24 недель, что улучшает переносимость терапии и повышает приверженность больных.

В нашем исследовании плотность печени достоверно снизилась у больных, ответивших на ПВТ, что могло быть связано не только с уменьшением фиброза, но и со снижением активности печеночного процесса. После устранения этиологического фактора заболевания печени, в частности эрадикации HCV, возможен регресс фиброза печени, что было неоднократно показано с помощью не только эластометрии печени, но и парных биопсий печени при двухкомпонентной ПВТ [21,22]. Мы не проводили повторную биопсию печени. В настоящее время еще мало данных о влиянии препаратов прямого противовирусного действия на динамику фиброза печени. Однако можно ожидать, что фиброз печени может уменьшиться после устранения повреждающего фактора, т.е. HCV, как это происходит при двухкомпонентной ПВТ с применением интерферона.

Таким образом, симепревир в комбинации с пегинтерфероном и рибавирином достаточно эффективен и безопасен у сложной категории пациентов (с ЦП или рецидивом HCV-инфекции после предыдущей ПВТ) и сохраняет актуальность в эпоху безинтерфероновых схем. Симепревир является единственным ингибитором NS3/NS4A, который можно применять в составе схем ПВТ на основе интерферона и без интерферона [23]. В безинтерфероновых схемах симепревир сочетают с ингибитором белка NS5B софосбувиром. В исследовании II фазы COSMOS оценивали эффективность и безопасность симепревира в комбинации с софосбувиром у первичных пациентов с 1 генотипом HCV и распространенным фиброзом печени (F3-F4 по шкале METAVIR), а также у больных с различными стадиями фиброза печени (от F0 до F4 по шкале METAVIR), не ответивших на предыдущее лечение. Частота УВО составила в целом 93% [24].

Особенностью ингибиторов протеаз является риск развития лекарственной резистентности, которая может сформироваться во время ПВТ и быть причиной неэффективности лечения. В нашем исследовании только у 2 пациентов наблюдался рецидив HCV-инфекции. У одного из них была выявлена мутация, ассоциирующаяся с резистентностью к ингибиторам протеаз.

Пациентка Т., 70 лет. Диагноз: цирроз печени вирусной этиологии (HCV), класс А по Чайлду-Пью (5 баллов), 1b генотип, высокая вирусная нагрузка ($1{,}1\times10^6$ МЕ/мл), компенсированный сахарный диабет 2 типа. Впервые антитела к HCV выявлены в 2014 г. Вероятный путь заражения –

трансфузия крови во время родов около 40 лет назад. По данным эластометрии печени до начала ПВТ стадия фиброза печени соответствовала F4 (26,0 кПа) по шкале METAVIR. При анализе полиморфизма гена ИЛ-28В *rs 12979860* выявлен генотип CT. До ПВТ активность АСТ составляла 80 Ед/л (норма 0-31 Ед/л), АЛТ – 93 Ед/л (норма 0-31 Ед/л). В 2015 г. проведена ПВТ симепревиром в дозе 150 мг/сут в течение 12 недель, пегилированным интерфероном-α2а в дозе 180 мкг подкожно один раз в неделю в течение 24 недель и рибавирином в дозе 1200 мг/сут в течение 24 недель. Авиремия была достигнута уже на 2-й неделе лечения и сохранялась на протяжении всего курса ПВТ. Активность АСТ и АЛТ нормализовалась на первой неделе лечения. Со 2-й недели терапии отмечались анемия (минимальная концентрация гемоглобина – 82 г/л), тромбоцитопения (минимальное число тромбоцитов – 67×10^9/л), лейкопения (абсолютное число нейтрофилов – 1488-897 в мм^3), а также гриппоподобный синдром после каждой инъекции пегинтерферона, гиперстезия кожных покровов, сухость слизистых оболочки, артралгии, миалгии, выраженные слабость и утомляемость. Через месяц после завершения 24-недельной ПВТ все показатели крови нормализовались. Через 2 месяца развился рецидив HCV-инфекции (генотип 1b, вирусная нагрузка 11×10^3 МЕ/мл, повышение активности АСТ и АЛТ в 1,5 раза по сравнению с верхней границей нормы). При генетическом анализе выявлена мутация *D168V*, сопровождающаяся резистентностью HCV 1b генотипа к ингибиторам протеазы NS3/4A. В настоящее время планируется проведение безинтерфероновой ПВТ с использованием софосбувира и даклатасвира.

Даклатасвир – это ингибитор вирусного белка NS5A (табл. 2). Он блокирует HCV в клетках и препятствует его размножению и выделению в кровь, что позволяет предотвратить распространение вируса в организме. Препарат характеризуется высокой активностью в отношении всех генотипов вируса (пангенотипической), низкой частотой межлекарственных взаимодействий и удобством применения (один раз в день) [25]. Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) рекомендует применение комбинации даклатасвира и софосбувира в качестве терапии выбора у пациентов, нифицированных различными генотипами HCV. Данная схема характеризуется высокими эффективностью и безопасностью, хорошей переносимостью и низким потенциалом развития лекарственной резистентности [26,27]. Ее можно применять у пациентов с декомпенсированным ЦП и после трансплантации печени [28].

Софосбувир – ингибитор белка NS5B (вирусной РНК-полимеразы), играющего ключевую роль в репликации HCV [29]. Основанием для внедрения препарата в широкую клиническую практику послужили результаты 4 клинических исследований III фазы. В трех рандомизированных исследованиях (FISSION, POSITRON и FUSION) изучали эффективность препарата у пациентов с генотипами 2 или 3 HCV, не получавших до этого другой терапии, прекративших терапию интерфероном из-за тяжелых побочных реакций или не ответивших на нее. УВО оценивали через 12 недель после завершения терапии. В исследовании NEUTRINO эффективность софосбувира оценивали у пациентов с генотипами 1, 4, 5 и 6 HCV [30].

В исследование FUSION были включены пациенты с генотипами 2 и 3 HCV, не ответившие на предыдущую ПВТ на основе интерферона. Им назначали софосбувир и рибавирин на 12 или 16 недель. Увеличение длительности ПВТ привело к повышению частоты УВО с 86% до 94% у пациентов с генотипом 2 HCV и с 30% до 62% у больных с генотипом 3 вируса. Во время исследования только 1 (0,5%) пациент прекратил терапию из-за нежелательных явлений [31]. Целью исследования POSITRON было сравнение эффективности терапии софосбувиром и плацебо в комбинации с рибавирином у пациентов с генотипами 2 и 3 HCV при непереносимости препаратов интерферона или при наличии противопоказаний к их назначению. В группе плацебо и рибавирина УВО не был достигнут ни у одного пациента, в то время как в группе софосбувира и рибавирина частота его составила 93% у пациентов с генотипом 2 HCV и 61% у больных с генотипом 3 [32]. В исследовании FISSION сравнивали эффективность 12-недельной комбинированной терапии софосбувиром и рибавирином и 24-недельной терапии пегинтерфероном α-2а и рибавирином у пациентов с генотипами 2 и 3 HCV. В основной группе УВО был достигнут у 97% и 56% больных с генотипами 2 и 3 HCV, соответственно, а в группе сравнения – у 78% и 63%. При этом нежелательные явления, потребовавшие прекращения приема любого из исследуемых препаратов, отмечались у 3 (1,2%) пациентов, получавших софосбувир и рибавирин, и 29 (11,9%) больных, которым проводилась стандартная терапия [31]. В исследовании NEUTRINO пациенты с генотипами 1, 4, 5 и 6 HCV получали терапию софосбувиром, пегилированным интерфероном и рибавирином в течение 12 недель. В целом УВО был достигнут у 91% больных, в том числе у 89% – с генотипом 1 HCV, у 9% – с генотипом 4, у 2% – с генотипом 5 или 6. Во время исследования лишь 8 (0,33%) пациентов были вынуждены прекратить терапию в связи с развитием нежелательных явлений [32].

Серьезные и тяжелые нежелательные реакции во всех исследованиях софосбувира наблюдались очень редко. К основным побочным эффектам препарата относят утомляемость, головную боль, тошноту и бессонницу. Гриппоподобные симптомы в исследовании FISSION были зарегистрированы у 18% пациентов, получавших пегинтерферон, и только 3% больных группы софосбувира, депрессия – у 14% и 5%, соответственно. При лечении софосбувиром и рибавирином гематологические побочные эффекты также встречались реже. Снижение концентрации гемоглобина <100 г/л наблюдалось у 9% и 14% больных в группах софосбувира и пегинтерферона, соответственно, <85 г/л – у 1% и 2%. Снижения числа нейтрофилов <750 в мм^3 не было отмечено ни у одного пациента из группы софосбувира, в то время как в группе пегинтерферона оно отмечалось в 12% случаев, а у 2% пациентов число нейтрофилов снизилось <500 в мм^3. У 1–7% больных, получавших комбинированную терапию пегинтерфероном и рибавирином, снижалось число лимфоцитов и тромбоцитов, в то время как при применении комбинации

софосбувира и рибавирина снижения числа этих форменных элементов крови не выявлено ни у одного больного. В целом частота побочных эффектов при лечении софосбувиром составила 5%. На основании результатов 4 исследований Американская администрация по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) одобрила применение софосбувира в составе комбинированной терапии у пациентов с генотипами 1–4 HCV [34].

Еще более обнадеживающие результаты были получены при применении фиксированной комбинации софосбувира (400 мг) и ингибитора NS5A ледипасвира (60 мг) с рибавирином. Двенадцатинедельная терапия оказалась эффективной у 100% пациентов с генотипом 1 HCV, в том числе не ответивших на предыдущую ПВТ и с выраженным фиброзом печени [35]. Исключение рибавирина из данной комбинации привело к снижению частоты УВО в среднем до 97% (у больных с циррозом печени – до 70%), но позволило значительно улучшить переносимость терапии – почти у половины пациентов отсутствовали побочные эффекты.

В целом результаты клинических исследований софосбувира как в комбинации с интерфероном, так и без интерферона свидетельствуют о низкой частоте побочных эффектов, в том числе за счет сокращения сроков лечения, возможности 12-недельного курса ПВТ у значительной части больных, высокой частоте УВО у пациентов с различными генотипами HCV, отсутствии выраженного негативного влияния на качество жизни пациентов. Важным аспектом применения софосбувира является минимальный риск развития лекарственной резистентности вируса к этому препарату.

У второго пациента, не ответившего на трехкомпонентную ПВТ с симепревиром, генетическое тестирование для исключения лекарственной резистентности не проводилось. У пациента опредялись два субгенотипа HCV – 1b и 1a, а во время ПВТ удалось добиться эрадикации только вируса 1b генотипа.

Пациент С., 38 лет. Диагноз: цирроз печени вирусной этиологии (HCV), класс А по Чайлду-Пью (6 баллов), 1b+1a генотип, низкая вирусная нагрузка. Инфицирован 24 года назад предположительно половым путем. До ПВТ стадия фиброза печени соответствовала F4 (29,1 кПа) по шкале METAVIR. Выявлен генотип CT гена ИЛ-28B *rs 12979860*. Учитывая длительность HCV-инфекции, наличие ЦП, сочетание двух субгенотипов HCV, в 2014-2015 гг. проведена ПВТ симепревиром в дозе 150 мг/сут в течение 12 недель, пегилированным интерфероном α-2a в дозе 180 мкг подкожно один раз в неделю в течение 48 недель, рибавирином в суточной дозе 1000 мг в течение 48 недель. Авиремия была достигнута на 4-й неделе лечения и сохранялась на протяжении всего курса ПВТ. Во время лечения отмечалось повышение содержания общего билирубина до 31 мкмоль/л (норма 3,4-21 мкмоль/л) и прямого билирубина до 8,8 мкмоль/л (норма 0-3,4 мкмоль/л) в первые 8 недель, сохранялась исходно повышенная активность АСТ максимум до 121 ЕД/л (норма 0-37 Ед/л) и АЛТ максимум до 106 Ед/мл (норма 0-41 Ед/л) на протяжении всего курса терапии. С 16-й по 48-ю неделю определялись снижение концентрации гемоглобина до 85 г/л, незначительная тромбоцитопения (минимальное число тромбоцитов 56×10^9/л). С 4-й по 32-ю неделю снижение числа нейтрофилов до 1335-665 в мм^3. На 32-й неделе терапии нейтропения достигла тяжелой степени (432 в мм^3), что послужило основанием для дополнительного назначения препаратов, стимулирующих лейкопоэз. Другие побочные эффекты включали в себя гриппоподобный синдром в первые недели лечения, сухой кашель, гиперстезию кожи и слизистых оболочек, утомляемость. Пациент продолжал работать в течение всего курса ПВТ. Общее качество жизни по субъективной оценке изменилось незначительно. Через 2 месяца после завершения ПВТ рецидив HCV-инфекции (генотип 1a, вирусная нагрузка – 21904 МЕ/мл, повышение активности АСТ, АЛТ в 1,5 раза по сравнению с верхней границей нормы). Кроме того, у пациента появились признаки печеночной энцефалопатии в виде нарастания заторможенности и инверсии сна, в связи с чем парентерально вводили L-орнитин-аспартат. В сентябре 2015 г. начата 24-недельная безинтерфероновая терапия препаратом Викейра Пак и рибавирином. Авиремия достигнута на 2-й неделе. Снижения концентрации гемоглобина и числа эритроцитов и тромбоцитов не отмечается. На 3-й неделе терапии наблюдалась небольшая гипербилирубинемия (общий билирубин – 28 мкмоль/л), сопровождающаяся кожным зудом. После добавления урсодезоксихолиевой кислоты содержание билирубина нормализовалось, зуд уменьшился. В остальном переносимость удовлетворительная.

Викейра Пак – это фиксированная комбинация 12,5 мг омбитасвира (ингибитора NS5A), 75 мг паритапревира (ингибитора NS3/4A протеазы), усиленного 50 мг ритонавира, и 250 мг дасабувира (ненуклеозидного ингибитора NS5B полимеразы). Препарат был зарегистрирован на основании 6 рандомизированных клинических исследований III фазы, в которых частота УВО составила 95-100% у пациентов, инфицированных HCV 1a и 1b генотипов, в том числе у получавших и не получавших ранее ПВТ, и больных с компенсированным ЦП. Вирусологическая неэффективность отмечалась менее чем у 2%, а более 98% больных, участвовавших в клинических исследованиях, завершили полный курс терапии. В клинических исследованиях II фазы излечение HCV-инфекции было достигнуто у 97% больных, перенесших трансплантацию печени, и 92% ВИЧ-инфицированных пациентов с HCV-коинфекцией [36].

Безопасность оценивали на основании объединенных данных клинических исследований II и III фазы более чем у 2600 пациентов, получавших препарат Викейра Пак с рибавирином или без него. У пациентов, принимавших препарат Викейра Пак в сочетании с рибавирином, наиболее частыми побочными реакциями (более чем у 20% пациентов) были усталость и тошнота. Из-за побочных реакций лечение прекратили или прервали 1,2% (25/2044) и 1,3% (27/2044) пациентов, соответственно. У 7,7% (158/2044) больных была снижена доза рибавирина. Профиль безопасности препарата Викейра Пак и рибавирина у пациентов с ЦП и без ЦП не отличался. В клиническом исследовании, в котором препарат Викейра Пак применяли без рибавирина, единственной побочной реакцией был зуд. Частота полного прекращения терапии или перерывов в лечении из-за побочных реакций составила всего 0,3% (2/588) и 0,5% (3/588), соответственной [37].

В многоцентровом открытом исследовании TURQUOISE-III изучали эффективность и безопасность 12-недельной терапии препаратом Викейра Пак без рибавирина у 60 взрослых пациентов с HCV 1b генотипа и компенсированным циррозом печени, ранее не получавших ПВТ или не ответивших на предыдущую терапию пегилированным интерфероном и рибавирином. УВО через 12 недель после завершения ПВТ был достигнут у всех пациентов. Ни один из них не прерывал лечение из-за нежелательных явлений. Наиболее частыми побочными эффектами (>10%) были утомляемость (22%), диарея (20%) и головная боль (18%) [38].

Таким образом, препараты с прямым противовирусным действием характеризуются высокой эффективностью и прекрасной безопасностью и могут применяться в составе схем на основе интерферона и без интерферона у широкого круга больных с хронической HCV-инфекцией.

1. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. J Hepatol 2006;45(4):529-38.
2. Лопаткина Т.Н. Хронический гепатит С: внепеченочные проявления, особенности клинического течения, диагностика. Вирусные гепатиты 2000; 2(3):5–6.
3. World Health Organization. Global Alert and Response: Hepatitis C. http:/www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo2003/en/index1.html
4. Deuffic-Burban S, Babany G, Lonjon-Domanec I, et al. Impact of pegylated interferon and ribavirin on morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferases in France. Hepatology 2009;50: 1351–59.
5. Drenth JPH. HCV Treatment — no more room for interferonologists? N Engl J Med 2013;368:1931-2.
6. Kuntzen T, Timm J, Berical A, et al. Naturally occurring dominant resistance mutations to hepatitis C virus protease and polymerase inhibitors in treatment-naпve patients. Hepatology 2008;48(6):1769-78.
7. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2009;360: 1827–38.
8. Romano K, Ali A, Schiffer C. Avoiding drug resistance against HCV NS3/4A protease inhibitors. [abstract 17]. Antiviral Therapy 2010;15(Suppl 2):A1-A189.
9. FDA Approves Incivek (telaprevir) for People with Hepatitis C. Vertex Press Releases 2011, May 23.
10. Ledinghen V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). Gastroenterol Clin Bio 2008;32:58-67.
11. Agherno A. 24th Conference of Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). Istanbul, Turkey, 2015, 12–15 March.
12. Heim MH. 25 years of interferon-based treatment of chronic hepatitis C: an epoch coming to an end. Nat Rev Immunol 2013;13:535-42.
13. Jacobson IM, McHutchision JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previousiy untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011; 364:2405-2416
14. Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotip 1 infection. N Engl J Med 2011;364(13):1195-206.
15. You DM, Pockros PJ. Simeprevir for the treatment of chronic hepatitis C. Expert Opin Pharmacother 2013;14(18):2581–9.
16. Forns X, Lawitz E, Zeuzem S, Gane E, Bronowicki JP, Andreone P, et al. Simeprevir with peginterferon and ribavirin leads to high rates of SVR in patients with HCV genotype 1 who relapsed after previous therapy: a phase 3 trial. Gastroenterology 2014;146:1669–79.
17. Jacobson IM, Dore GJ, Foster GR, Fried MW, Radu M, Rafalsky VV, 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.
18. Manns M, Marcellin P, Poordad F, de Araujo ES, Buti M, Horsmans Y, et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2014;384:414–26.
19. Reddy KR, Zeuzem S, Zoulim F, Weiland O, Horban A, Stanciu C, et al. Simeprevir versus telaprevir with peginterferon and ribavirin in previous null or partial responders with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (ATTAIN): a randomised, double-blind, non-inferiority phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2015;15:27–35.
20. Sherman M, Yoshida EM, Deschenes M, Krajden M, Bain VG, Peltekian K, et al. Peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon therapy. Gut 2006;55(11):1631-8.
21. D'Ambrosio R, Aghemo A, Fraquelli M, Rumi MG, Donato MF, Paradis V, et al. The diagnostic accuracy of Fibroscan for cirrhosis is influenced by liver morphometry in HCV patients with a sustained virological response. J Hepatol 2013; 59:251–6.
22. Vergniol J, Foucher J, Terrebonne E, Bernard PH, Bail B, Merrouche W, et al. Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology 2011;140:1970–9.
23. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatology 2015; 63:199–236.
24. Jacobson IM. SVR results of a once-daily regimen of simeprevir (TMC-438) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in cirrhotic and non-cirrhotic HCV genotype 1 treatment-naive and prior null responder patients: the COSMOS study. Program and abstracts of American Association for the Study of Liver Diseases The Liver Meeting. 2013, Abstract LB-3.
25. Gao M, Nettles RE, Belema M, et al. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. Nature 2010;465:96-100.
26. Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, et al. All-oral 12-week treatment with daclatasvir (DCV) and sofosbuvir (SOF) in patients infected with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase 3 study. Hepatology 2015;61:1127-35.
27. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. N Engl J Med 2014;370:211–21.
28. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir, sofosbuvir and ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or posttransplant recurrence: phase 3 ALLY1 study. J Hepatol 2015;62: S261 [Abstract L08].
29. Asselah T. Sofosbuvir for the treatment of hepatitis C virus. Expert Opin Pharmacother 2014;15(1):121–30.
30. http://www.gilead.com/news/press-releases.
31. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. N Engl J Med 2013; 368(20):1867-77.
32. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. Gastroenterology 2014;370: 1993–2001.
33. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med 2013;368:1878–87.
34. U.S. Food and Drug Administration Approves Gilead's Sovaldi™ (Sofosbuvir) for the Treatment of Chronic Hepatitis C December 6, 2013. http://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-sovaldi-chronic-hepatitis-c-3986.html.
35. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. Once daily sofosbuvir/ledipasvir fixed dose combination with or without ribavirin: the ELECTRON study. Hepatology 2013;58(Suppl):243A–4A.
36. http://www.medlinks.ru/article.php?sid=63597.
37. http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspxhttp://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm427530.htm/.
38. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12 weeks. J Hepatol 2016;64(2):301-7.

Direct-acting antiviral agents in the treatment for chronic hepatitis C

T.V. Simankova, O.S. Arisheva, I.V. Garmash, V.S. Moiseev

Aim. To evaluate an efficacy and safety profile of simeprevir (NS3/4A protease inhibitor) in difficult-to-treat patients infected with hepatitis C virus (HCV).

Material and methods. Ten patients with chronic hepatitis C (8 male, average age 46,8±12,4 years) were treated with simeprevir (150 mg once daily, orally) and pegylated interferon (peg-INF) alfa 2a/ribavirin for 12 weeks followed by 12 weeks (in 8 patients) or 36 weeks (in 2 patients) treatment with peg-INF alfa-2a and ribavirin. A triple therapy was prescribed because of inefficacy of previous antiviral therapy course and/or compensated cirrhosis.

Results. Sustained virological response (SVR) was achieved in 8 (80%) patients, including 7 (87%) patients with GT1b, 6 (75%) patients with cirrhosis and 6 (100%) patients with relapse after previous treatment (peg-INF/ ribavirin). SVR was associated with decrease in liver stiffness by 9.33±6.3 kPa ($p<0.005$). The most frequent adverse events were flu-like symptoms, weight loss and blood changes.

Conclusions. Simeprevir in combination with peg-INF and ribavirin is effective and safe in patients with cirrhosis or relapse after previous antiviral therapy, and remains relevant in the era of INF-free regimens.

Keywords. *Cirrhosis, hepatitis C virus infection, simeprevir, protease inhibitor.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (1), 43-48.

Оценка эффективности винпоцетина (Кавинтона Комфорте) в лечении головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией по уровню нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови

С.А. Живолупов[1], И.Н. Самарцев[1], Е.В. Яковлев[2], Ю.С. Бутакова[3], Т.В. Бодрова[1]

[1]Кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург
[2]МЦ ОАО "Адмиралтейские верфи", Санкт-Петербург
[3]ГБУЗ "Новодвинская центральная городская больница", г. Новодвинск

Цель. Анализ влияния винпоцетина (Кавинтона Комфорте) на выраженность головокружения, а также уровень нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

Материал и методы. В 12-недельное открытое исследование были включены 120 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией 2 стадии, которых рандомизировали на две группы. В 1-й группе (n=60) пациентам назначали винпоцетин (Кавинтон Комфорте) и вестибулярную гимнастику, во 2-й группе (n=60) – только вестибулярную гимнастику. Эффективность лечения оценивали с помощью специальных клинических шкал (ВАШ-Г, DHI, DAI). Кроме того, анализировали концентрацию BDNF в плазме крови до и после лечения.

Результаты. Применение винпоцетина (Кавинтона Комфорте) привело к увеличению экспрессии BDNF, а также уменьшению выраженности головокружения, улучшению двигательной активности больных и их отношения к лечению.

Заключение. Полученные результаты позволяют рекомендовать винпоцетин (Кавинтон Комфорте) для лечения заболеваний, требующих стимуляции нейропластичности.

Ключевые слова. *Дисциркуляторная энцефалопатия, головокружение, нейропластичность, BDNF, винпоцетин.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (1), 49-54.

Головокружение – один из наиболее трудно трактуемых в клинической практике симптомов. Пациенты описывают его как ощущение падения, иллюзорного вращения предметов перед глазами (т.н. системное головокружение, или вертиго), нарушение пространственной ориентации, неустойчивость, "туман" в голове (несистемное головокружение). Частота разных "масок" головокружения у пациентов в возрасте до 60 лет составляет 30%, а старше 85 лет – около 80% [1]. При этом в группе больных, которые наблюдаются с диагнозом "дисциркуляторная энцефалопатия" (ДЭ), жалобы на головокружение отмечаются в 90% случаев и, что немаловажно, являются предиктором спонтанных падений, сопровождающихся увеличением риска переломов бедренной кости и костей запястья [1,2]. Кроме того, спровоцированный головокружением травматизм приводит к снижению двигательной активности пациентов и способности к самообслуживанию, а также является ведущей причиной случайной смертности среди людей в возрасте старше 65 лет, страдающих ДЭ [3].

Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Боткинская, д. 17.

В большинстве случаев головокружение у пациентов с ДЭ возникает вследствие прогрессирующих мультимодальных сенсорных нарушений (вестибулярных, проприоцептивных, зрительных) и пресбиостазиса – ассоциированного с возрастом угнетения центральной интеграции всех чувствительных стимулов, необходимых для поддержания равновесия. Патоморфологической составляющей вышеуказанных нарушений являются дегенеративные процессы, которые неизбежно затрагивают структуры, регулирующие процесс поддержания равновесия тела (мозжечок, подкорковые центры, ответственные за зрительный и проприоцептивный контроль движений, рецепторы вестибулярного аппарата, нейроны вестибулярных ядер) и ассоциированные с ними "нейрональные ансамбли" в проекционных зонах коры головного мозга.

Снижение количества волосковых клеток в лабиринте сочетается с уменьшением числа волокон в вестибулярных нервах; при этом наиболее выраженные изменения происходят в полукружных каналах, менее значимые – в саккулусе и совсем незначительные – в утрикулусе [4]. Это подтверждается клиническими пробами: у больных с ДЭ отмечают четкое асимметричное снижение чувствительности к угловым ускорениям по данным теста импульсного движения головы, оценивающего вестибулоокулярный рефлекс; уменьшение динамической остроты зрения вследствие нарушения согласованных движений глазных яблок и головы, что приводит к неустойчивости, неуверенности при ходьбе, в особенности при необходимости совершать резкие повороты, и формирует пассивное поведение, направленное на избегание двигательной активности в целом [5,6].

У пациентов с ДЭ значительно снижен нейропласти-

ческий потенциал, необходимый для реорганизации системы контроля равновесия тела после приступа доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения (ДППГ) или острого нарушения мозгового кровообращения, а также в ситуациях, требующих адаптации к передвижению в сложных условиях (например, ходьба по скользкой дороге или в условиях плохой видимости и др.). Ключевыми элементами данного феномена являются снижение плотности нейронов в медиальном вестибулярном ядре, играющем важную роль в компенсации вестибулярных нарушений за счет активизации комиссуральных волокон; уменьшение количества клеток Пуркинье в мозжечке человека примерно на 2,5% каждые 10 лет в течение жизни; "старение" системы визуального контроля – нарушение аккомодации, стереоскопического зрения, способности подавлять нистагм фиксацией взора на фоне увеличения латентности саккад и снижения скорости следящих движений глазных яблок [7,8].

Маркерами и регуляторами нейропластичности являются нейротрофические ростовые факторы (НРФ), которые относятся к физиологически активным полипептидам, регулирующим рост и дифференцировку нейронов в процессе филогенеза, а также способствующим формированию новых синаптических связей в постнатальном периоде [9]. НРФ играют решающую роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, а также в восстановлении функций при сосудистых и травматических поражениях нервной системы [10]. Нейротрофический фактор мозга (BDNF) занимает особое положение среди НРФ, так как он участвует в дифференцировке нейронов и модулирует активность разных типов клеток в центральной нервной системе, способствует функциональному созреванию нейронов, участвует в образовании новых синапсов и арборизации дендритов, поддерживает рост спинальных сенсорных и моторных нервных клеток, а также дофаминергических нейронов черной субстанции, холинергических и ГАМК-ергических нейронов коры головного мозга [11,12].

Экспрессия BDNF происходит либо конститутивно (увеличение содержания BDNF совпадает с периодом, когда лобная кора созревает структурно и функционально), либо в ответ на внешние факторы (исключительная особенность BDNF, поскольку высвобождение всех других известных нейротрофинов, или ростовых факторов, прямо не зависит от внешних факторов). В связи с этим пик концентрации BDNF в головном мозге приходится на молодые годы, а относительно постоянные его уровни определяются в зрелом и старческом возрасте [13]. Важно отметить, что концентрация BDNF в периферической крови может отражать экспрессию BDNF в центральной нервной системе, как это доказано для серотонина [14].

Установлено, что снижение экспрессии BDNF наблюдается при болезни Альцгеймера и других формах деменции, болезни Паркинсона, хорее Гентингтона и ряде психиатрических заболеваний [10,15]. Кроме того, BDNF участвует в регуляции энергетического гомеостаза организма, поэтому нарушение его экспрессии играет важную роль в развитии сахарного диабета 2 типа, ожирения и метаболического синдрома [16]. В то же время физические упражнения способствуют повышению образования BDNF в головном мозге, а экзогенное введение BDNF может предотвращать гибель нейронов и снижать их чувствительность к глутаматной эксайтотоксичности [17]. В связи с этим изучение влияние лекарственных средств на экспрессию нейротрофинов, в частности BDNF, представляется весьма перспективным направлением в оптимизации лечения больных с ДЭ.

Винпоцетин – это синтетическое производное винкамина, эффективность и безопасность которого при цереброваскулярных заболеваниях подтверждены в двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных исследованиях [18,19]. Винпоцетин ингибирует Ca/кальмодулинзависимую фосфодиэстеразу 1-го типа и потенциалзависимые Na^+-каналы и оказывает непосредственное действие на глутаматные рецепторы, подавляет перекисное окисление липидов, вызывает вазодилатацию, тормозит агрегацию тромбоцитов и увеличивает деформируемость эритроцитов [20]. При этом он оказывает нормализующее действие на артерии головного мозга как с повышенным, так и пониженным тонусом, восстанавливая способность к ауторегуляции церебрального кровообращения и предотвращая развитие вазоконстрикторных реакций. Кроме того, винпоцетин препятствует нейрональной гибели в области гиппокампа, стимулирует норадренергическую систему восходящей ретикулярной формации [21] и оказывает модулирующее влияние на нейропластичность (увеличивает рост дендритных шипиков) [22,23]. Предполагается, что новая форма выпуска препарата – диспергируемые таблетки Кавинтон Комфорте – будет более удобной для пациентов, что позволит повысить приверженность пациентов к лечению.

Целью исследования было изучение влияния винпоцетина (Кавинтона Комфорте) на выраженность головокружения и концентрацию BDNF в плазме крови у пациентов с ДЭ.

Материалы и методы

В открытое клиническое исследование в параллельных группах, проведенное на базе Центра головокружения при клинике нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, а также отделения неврологии филиала "Медицинский центр" АО "Адмиралтейские верфи" г. Санкт-Петербург, были включены 120 пациентов с диагнозом ДЭ 2 стадии, предъявлявших жалобы на длительно существующее несистемное головокружение. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были противопоказания к приему винпоцетина; невозможность вербального контакта с пациентом, проведения балльной оценки эффективности лечения (вследствие деменции, психических заболеваний и др.); наличие соматических заболеваний, сопровождающихся несистемным головокружением (гемодинамически значимые аритмии и пороки сердца, гипо-, гипергликеми-

ческие состояния и др.); подтвержденные неврологические заболевания кроме ДЭ, проявляющиеся несистемным головокружением (полиневропатии, болезнь Паркинсона, опухоли головного мозга или состояние после их удаления и др.); несистемное головокружения, связанное с побочным действием лекарственных препаратов; периферические вестибулярные нарушения (в том числе ДППГ).

Пациенты были рандомизированы на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, индексу массы тела и длительности головокружения. Первую (основную) группу составили 60 больных (22 мужчины, 38 женщин, средний возраст 65,4±3,6 лет), которые получали Кавинтон Комфорте по 10 мг три раза в день. Кроме того, всех пациентов обучали упражнениям вестибулярной гимнастики по модифицированной методике Cawthorne-Cooksey [24]. Во вторую (контрольную) группу вошли 60 пациентов (23 мужчины и 37 женщин, средний возраст 67,3±4,2 года), которые выполняли только упражнения вестибулярной гимнастики по модифицированной методике Cawthorne-Cooksey. Пациенты обеих групп получали антигипертензивную, гипохолестеринемическую, ноотропную, гипогликемическую (при необходимости) терапию согласно современным рекомендациям.

В период скрининга (до 1 суток) определяли соответствие пациента критериям включения/исключения по данным анамнеза и результатам объективного обследования. Перед началом исследования всем участникам предлагали заполнить опросник шкалы депрессии Бека (Beck's Depression Inventory, BDI) для исключения психогенного головокружения на фоне депрессии. Общая длительность периода наблюдения и лечения у пациентов обеих групп составила 3 месяца. Визиты пациентов осуществлялись с частотой 1 раз в 2 недели в течение всего периода исследования.

Для объективной оценки эффективности лечения применяли следующие шкалы: (1) визуальная аналоговая шкала головокружения (ВАШ-Г); (2) продолжительность несистемного головокружения (оценивали в днях за предыдущий месяц); (3) шкала оценки влияния головокружения на повседневную активность (Dizziness Handicap Inventory [DHI]); (4) шкала оценки отношения к лекарственному препарату (Drug Attitude Inventory [DAI], оценивали в конце исследования). Последняя шкала используется для оценки возможной приверженности к лечению.

Концентрацию BDNF в плазме крови у пациентов у пациентов обеих групп измеряли методом иммуноферментного анализа до начала и после лечения: 0-15 пг/мл – низкая продукция, 15-30 пг/мл – средняя, >30 пг/мл – высокая. Концентрацию BDNF в плазме крови сопоставляли с динамикой клинического состояния пациентов, тяжести головокружения и его влияния на повседневную активность больных.

На протяжении всего периода лечения регистрировали нежелательные реакции.

Статистический анализ данных проводили с помощью программы SPSS Statistics в соответствие с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований [25]. Выбор соответствующих методик проводили с учетом общепринятых правил системного анализа и моделирования динамических исследований. Критерием статистической значимости было значение $p<0,05$.

Результаты

Исходно у обследованных пациентов обеих групп наблюдались признаки легкой/умереннной дисфункции всех систем, ответственных за статический контроль – зрительной, вестибулярной, проприоцептивной и мозжечка. При объективном неврологическом осмотре это проявлялось в виде нистагма, интенционного тремора и мимопопадания при выполнении координаторных проб, покачивания в позе Ромберга, неустойчивости при выполнении теста Фукуда, снижения динамической остроты зрения, а также вибрационной чувствительности в нижних конечностях.

При субъективной оценке степени тяжести головокружения по шкале ВАШ-Г пациенты обеих групп отметили его как “умеренно выраженное” (6,6±1,5 и 6,3±2,1 балла в основной и контрольной группах, соответственно; $p>0,05$). При анализе результатов оценки по шкале DHI у обследованных больных отмечалось значительное снижение повседневной активности вследствие головокружения (62,3±8,6 и 59,4±9,2 балла в двух группах, соответственно; $p>0,05$). Оценка результатов подшкал опросника показала, что статические нарушения оказывали отрицательное влияние как на физическую активность, так и на эмоциональное состояние больных. Значения суммарного балла по шкале DAI были отрицательными у пациентов обеих групп (-8,3±3,4 и -7,4±3,6 балла, соответственно; $p>0,05$), что свидетельствовало о негативном отношении больных к лечению головокружения ввиду длительности существующих жалоб, неэффективности проводимой ранее терапии, а также сомнений в возможности улучшения состояния. Содержание BDNF в плазме крови было низким у всех больных с ДЭ и достоверно не отличалось между группами (табл. 1).

В первые 6 недель после начала лечения у пациентов обеих групп отмечалась тенденция к уменьшению выраженности головокружения по данным шкалы ВАШ-Г. Кроме того, некоторое улучшение было зафиксировано и при оценке влияния головокружения на повседневную активность больных (шкала DHI). Однако достоверного различия по сравнению с исходными параметрами, а также между группами больных выявлено не было. Продолжительность головокружения у пациентов 1-й группы в первый месяц наблюдения составила 25,1±2,3 дня, а у больных 2-й группы – 26,3±3,1 дня ($p>0,05$). Значимых изменений отношения больных к лечению также отмечено не было – в обеих группах через 6 недель средние значения суммарного балла по шкале DAI оставались отрицательными (-6,6±2,4 и -6,3±2,1 балла, соответственно; $p>0,05$).

Через 8 недель у пациентов основной группы длительность головокружения уменьшилась на 36% по сравнению с таковой в течение первых 4 недель (16,0±3,1 дня; $p<0,05$), а интенсивность головокружения по шкале ВАШ-Г достоверно снизилась до 4,4±1,4 балла ($p<0,05$ по сравнению с исходными данными). Пациенты значительно расширили повседневную двигательную активность – показатели шкалы DHI снизились до 40,2±5,2 балла ($p<0,05$, по сравнению с исходными данными). При этом средний балл по шкале DAI стал положительным – 3,6±2,4 балла ($p<0,05$ по сравнению с исходными данными). В контрольной группе через 8 недель также отмечены уменьшение дли-

ТАБЛИЦА 1. Эффективность лечения головокружения и изменения концентрации BDNF в двух группах

	0 нед.	2 нед.	4 нед.	6 нед.	8 нед.	10 нед.	12 нед.
1-я группа							
ВАШ-Г, баллы	6,6±1,5	6,3±2,1	5,9±2,5	5,8±1,9	4,4±1,4†	3,6±1,7†	3,0±1,9*†
DHI, баллы	62,3±8,6	60,2±8,8	54,5±7,0	48,2±6,6	40,2±5,2†	34,5±8,3†	27,5±6,6*†
DAI, баллы	-8,3±3,4	-7,3±3,4	-7,1±4,1	-6,6±2,4	3,6±2,4*†	5,1±3,0*†	10,8±4,1*†
Длительность головокружения, дни	-	-	25,1±2,3	-	16,3±3,1†	-	11,1±4,0*†
BDNF, пг/мл	7,6±2,4	-	-	-	-	-	16,4±3,8*†
2-я группа							
ВАШ-Г, баллы	6,3±2,1	6,0±2,5	5,7±2,8	5,4±2,4	5,4±2,0	5,3±2,2	5,2±2,0
DHI, баллы	59,4±9,2	53,0±7,8	50,3±8,1	48,3±7,8	47,0±8,2	45,7±7,7†	42,0±8,2†
DAI, баллы	-7,4±3,6	-7,2±2,9	-6,8±3,2	-6,3±2,1	-5,7±2,8	-3,1±2,7†	-1,2±3,6†
Длительность головокружения, дни	-	-	26,3±3,1	-	23,3±4,0	-	21,7±2,9
BDNF, пг/мл	8,3±2,9	-	-	-	-	-	10,4±4,1

Примечание: *p<0,05 по сравнению с контрольной группой; †p<0,05 по сравнению с исходными данными

тельности головокружения (23,3±4,0 дня) и его интенсивности (5,4±2,0 балла по шкале ВАШ-Г) и улучшение двигательной активности (47,0±8,2 балла по шкале DHI), однако эти изменения были недостоверными (p>0,05). Средний балл по шкале DAI оставался негативным (-5,7±2,8 балла).

Через 12 недель в основной группе наблюдалось дальнейшее улучшение самочувствия пациентов в виде значительного (p<0,05 по сравнению с исходными данными и контрольной группой) снижения длительности головокружения (11,1±4,0 дня) и его выраженности (3,0±1,9 балла по шкале ВАШ-Г) и расширения двигательной активности в течение дня, снижение страха падений (27,5±6,6 балла по шкале DHI). При объективном неврологическом осмотре отмечалось существенное уменьшение выраженности атактического синдрома и неустойчивости при выполнении теста Фукуда. Средний балл по шкале DAI достоверно увеличился (10,8±4,1 балла; p<0,05 по сравнению с исходными данными и контрольной группой) (рис. 1). Среднее содержание BDNF в плазме крови у пациентов основной группы к концу исследования увеличилось более чем в 2 раза до 16,4±3,8 пг/мл (p<0,05 по сравнению с исходными данными и контрольной группой) (рис. 2). У пациентов контрольной группы через 12 недель сохранилась тенденция к улучшению статической функции. Ряд показателей достоверно изменился по сравнению с исходными данными. Так, значительно улучшилась повседневная двигательная активность больных – 42,0±8,2 балла по шкале DHI (p<0,05) (рис. 1). Суммарный балл по шкале DAI увеличился более чем в 6 раз, однако положительного значения так и не достиг (-1,2±3,6 балла; p<0,05), что, вероятно, свидетельствует о сомнениях больных в возможности улучшения состояния посредством выполнения упражнений вестибулярной реабилитации. При этом выраженность головокружения по шкале ВАШ-Г (5,2±2,0 балла) и его длительность (21,7±2,9 дня за третий месяц) достоверно не изменились по сравнению с исходными параметрами (p>0,05). Среднее содержание BDNF в плазме крови у пациентов этой группы незначительно увеличилось (10,4±4,1 пг/мл), однако осталось низким.

Два (3,3%) пациента из основной группы и 3 (5%) пациента из контрольной группы были исключены из исследования вследствие нарушения протокола исследования (длительный пропуск приема препарата и/или упражнений вестибулярной реабилитации). У 5 (8,3%) пациентов при приеме Кавинтона Комфорте отмечались сухость во рту и дискомфорт в животе, которые носили непродолжительный характер и не послужили поводом к прекращению терапии. Каких-либо других значимых побочных эффектов не зарегистрировали.

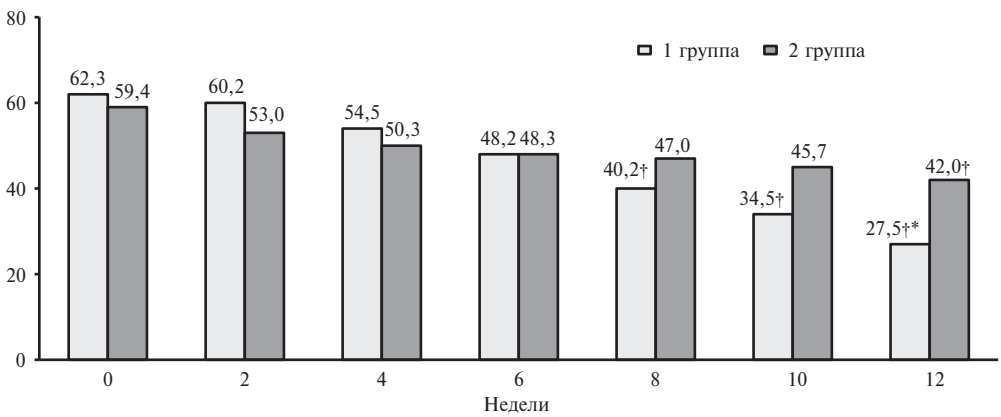

Рис. 1. Динамика баллов по шкале DHI в течение 12 недель в двух группах. *p<0,05 между двумя группами; †p<0,05 по сравнению с исходными данными

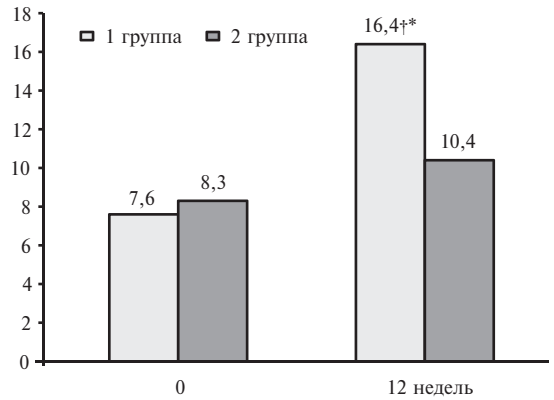

Рис. 2. Динамика концентрации BDNF в плазме крови (пг/мл) после 12 недель лечения у пациентов с ДЭ. *p<0,05 между двумя группами; †p<0,05 по сравнению с исходными данными

Обсуждение

Для осуществления эффективного контроля над равновесием тела головной мозг использует всю поступающую сенсорную информацию: зрительную, вестибулярную, проприоцептивную и даже слуховую. Полученные данные анализируются в нейрональных центрах различной подчиненности, что позволяет сформировать адекватный двигательный ответ. В случае необходимости головной мозг способен осуществлять быструю "переключаемость внимания" с одного сенсорного потока на другой: например, при переходе с освещенной стороны улицы на более темную происходит мгновенная дополнительная активация нейрональных центров, ответственных за анализ проприоцептивных стимулов от нижних конечностей, благодаря чему сохраняется четкий контроль над равновесием. У пациентов с ДЭ имеет место мозаичное поражение всех систем, регулирующих координацию движений, которое развивается, с одной стороны, за счет возрастных дегенеративных изменений, а с другой стороны, вследствие микроциркуляторных нарушений, вызывающих снижение перфузии и ишемию в стратегически важных зонах головного мозга. Опыт работы нашего Центра головокружения свидетельствует о том, что статические нарушения у больных с ДЭ представлены неоднородными клиническими состояниями: постуральная неустойчивость, варианты мозжечковой, вестибулярной или сенситивной атаксии, нарушение ходьбы лобного типа (абазия) и др. При этом даже незначительные дополнительные нарушения в той или иной сенсорной системе (например, вследствие резкого снижения остроты зрения и т.д.) могут достаточно сильно отразиться на способности больных справляться с теми или иными двигательными нагрузками.

Современные тенденции в лечении головокружения у пациентов с ДЭ преимущественно сводятся к поиску новых лекарственных препаратов, позволяющих усилить церебральный кровоток или метаболические процессы в головном мозге. Однако такой подход оправдан лишь отчасти. На наш взгляд, главной мишенью терапевтического воздействия должна стать стимуляция нейропластичности, что позволит решительно изменить функционирование нервных клеток и нейрональных систем, ответственных за поддержание равновесия тела. Поэтому идеальная схема ведения пациентов с головокружением на фоне ДЭ должна состоять из комбинации упражнений вестибулярной реабилитации, целью которых является целенаправленная активизация нейропластических процессов в стратегически важных зонах головного мозга, а также фармакологической коррекции гипогемоперфузии и стимуляции экспрессии нейротрофических факторов.

Упражнения вестибулярной реабилитации являются мощным индуктором церебральной нейропластичности и позволяют формировать устойчивые функциональные системы, обеспечивающие максимально эффективную компенсацию статических нарушений на основе трех принципов: адаптации (ремоделирование нейрональных связей), замещения (усиление роли "невестибулярных" сенсорных сигналов в сохранении статического контроля) и привыкания (увеличение порога для сенсорных раздражителей). Упражнения вестибулярной реабилитации характеризуются высокой эффективностью у пациентов с хроническим головокружением и приводят к увеличению способности к самообслуживанию и улучшению качества жизни. Наиболее эффективны индивидуальные программы вестибулярной реабилитации, составленные на основе комплексного обследования. Например, если у пациента с головокружением присутствует слабость в мышцах нижних конечностей, помимо выполнения "классических" упражнений вестибулярной реабилитации необходимо уделить внимание увеличению мышечной силы (ЛФК, магнитная стимуляция и др.). Кроме того, такие пациенты перед началом терапии должны пройти обследование у офтальмолога для коррекции возможных нарушений зрения.

В настоящем исследовании мы оценивали эффективность винпоцетина (Кавинтон Комфорте 30 мг/сут) в сочетании с упражнениями вестибулярной реабилитации в лечении хронического головокружения у пациентов с ДЭ. Контрольную группу составили пациенты, которые выполняли только упражнения вестибулярной реабилитации. После первых 6 недель лечения в обеих группах наметилась тенденция к уменьшению выраженности головокружения и расширению повседневной активности, что сопровождалось улучшением отношения больных к проводимому лечению. К концу исследования в контрольной группе эти изменения остались недостоверными, в то время как у пациентов основной группы статистически значимо улучшились все изученные параметры, в том числе длительность и выраженность головокружения (ВАШ-Г), двигательная активность в течение дня (DHI), отношение к лечению (DAI). Концентрация BDNF в плазме крови у пациентов этой группы увеличилась более чем в 2 раза по сравнению с исходной. Это свидетельствует о том, что в

основе терапевтической эффективности винпоцетина лежит модуляция нейропластичности головного мозга. BDNF является регулятором стимулозависмого синаптогенеза и долговременной потенциации в различных отделах головного мозга [13], индуцируя формирование специфической памяти [26], а увеличение концентрации BDNF в ответ на сложные двигательные упражнения четко коррелирует с улучшением когнитивных функций и качеством жизни больных; при этом, чем старше пациенты, тем более выражен этот эффект [27]. В связи с этим необходимо максимально ограничивать использование препаратов, обладающих отрицательным действием на нейропластичность (например, бетагистина, дименгидрината) [28,29], в терапии пациентов с головокружением при ДЭ, поскольку они значительно замедляют развитие центральных компенсаторных процессов.

Заключение

Сочетание медикаментозного лечения (Кавинтон Комфорте) и упражнений вестибулярной реабилитации у пациентов с ДЭ, которых беспокоят головокружения, способствует уменьшению выраженности статических нарушений и снижению риска падений. Использование подобной комбинации позволяет добиться значимого улучшения состояния пациентов в короткие сроки. Эффективность винпоцетина (Кавинтона Комфорте) реализуется посредством индукции нейропластических процессов в головном мозге, в частности за счет стимуляции экспрессии BDNF. Измерение концентрации BDNF в плазме крове – это удобный и надежный метод оценки активности церебральных нейропластических изменений, который может использоваться для контроля эффективности лечения пациентов с различными заболеваниями нервной системы. Полученные результаты позволяют рекомендовать применение винпоцетина (Кавинтон Комфорте 30 мг/сут) для лечения не только цереброваскулярных, но и других неврологических заболеваний, требующих стимуляции нейропластичности (нейродегенеративных и посттравматических).

1 Barin K, Dodson EE. Dizziness in the elderly. Otolaryngol Clin North Am 2011; 44:437–54.
2 Ekvall Hansson E, Magnusson M. Vestibular asymmetry predicts falls among elderly patients with multi-sensory dizziness. BMC Geriatr 2013;13:77-8.
3 Mueller M, Strobl R, Jahn K, et al. Burden of disability attributable to vertigo and dizziness in the aged: results from the KORA-Age study. Eur J Public Health 2014;24:802–7.
4 Merchant SN, Velazquez-Villasenor L, Tsuji K, et al. Temporal bone studies of the human peripheral vestibular system. Normative vestibular hair cell data. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl 2000;181:3-13.
5 Li C, Layman AJ, Geary R, et al. Epidemiology of vestibulo-ocular reflex function: data from the Baltimore longitudinal study of aging. Otol Neuroto 2015;36: 267–72.
6 Ishigaki H, Miyao M. Implications for dynamic visual acuity with changes in aged and sex. Percept Mot Skills 1994;78:363-9.
7 Alvarez JC, Díaz C, Suárez C, et al. Neuronal loss in human medial vestibular nucleus. Anat Rec 1998;251:431–8.
8 Yesmin T, Ara S, Umar BU, et al. Numbers of Purkinje cell with increasing age - a post mortem study. Faridpur Med Coll J 2011;6:92-4.
9 Park H, Poo M. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. Nat Rev Neurosci 2013;14:7-23.
10 Zuccato C, Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. Nature Rev Neurology 2009;5(6):311-22.
11 Robinson RC, Radziejewski C, Stuart DL, Jones EY. Structure of the brain-derived neurotrophic factor/neurotrophin 3 heterodimer. Biochemistry 1995;34:4139-46.
12 Kuipers SD, Bramham CR. Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: new insights and implications for therapy. Curr Opin Drug Discov Devel 2006;9:580-6.
13 Waterhouse EG, Xu B. New insights into the role of brain-derived neurotrophic factor in synaptic plasticity. Mol Cell Neurosci 2009;42:81-9.
14 Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science 1996; 274:1527–31.
15 Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. М.: Миклош. 2006: 216.
16 He M, Wang J. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai) 2014; 46:426–7.
17 Smith MA, Makino S, Kvetnansky R, Post RM. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. J Neurosci 1995;15:1768-77.
18 Nagy Z, Vargha P, Kovacs L, et al. Meta-analysis of cavinton. Praxis 1998;7: 63-8.
19 Bonoczk P, Gulyas B, Adam-Vizi K, et al. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection: effect of vinpocetine. Brain Res Bull 2000;53:245-54.
20 Kiss B, Karpati E. Mechanism of action of vinpocetine. Acta Pharm Hung 1996; 66(5):213-24.
21 Gulyás B, Tóth M, Schain M, et al. Evolution of microglial activation in ischaemic core and peri-infarct regions after stroke: A PET study with the TSPO molecular imaging biomarker [11C]vinpocetine. J Neurol Sci 2012;320:110-7.
22 Чуканова Е.И. Эффективность кавинтона в лечении пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения. Российская многоцентровая клинико-эпидемиологическая программа "КАЛИПСО". Журнал неврологии и психиатрии 2010;110(12):49-52.
23 Скоромец А.А, Алиев К.Т., Лалаян Т.В. и др. Когнитивные функции и лечение их нарушений при хронической недостаточности кровообращения в вертебрально-базилярной системе у пожилых. Журнал неврологии и психиатрии 2013;113(4):18-24.
24 Bittar RS, Pedalini ME, et al. Treating vertigo with vestibular rehabilitation: results in 155 patients. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord) 2002;123(1):61-5.
25 Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: ВМедА. 2005: 292.
26 Canivet A, Albinet CT, André N, et al. Effects of BDNF polymorphism and physical activity on episodic memory in the elderly: a cross sectional study. Eur Rev Aging Phys Act 2015;12:15-6.
27 Leckie L, Oberlin LE, Voss MW, et al. BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention. Front Hum Neurosci 2014; 8:985-6.
28 Strupp M, Brandt T. Vestibular neuritis. Semin Neurol 2009;29:509-19.
29 Lacour M, Sterkers O. Histamine and betahistine in the treatment of vertigo. Elucidation of mechanisms of action. Review Article. CNS Drugs 2001;15(11): 855-70.

Effects of vinpocetine on dizziness and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plasma level in patients with cerebrovascular disease

S.A. Zhivolupov, I.N. Samartsev, E.V. Jakovlev, J.S. Butakova, T.V. Bodrova

Aim. To evaluate the effects of vinpocetine on dizziness and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) plasma level in patients with cerebrovascular disease.

Material and methods. In the open-label 12-week clinical study 120 patients with cerebrovascular disease were randomized into two groups. Patients in the first group (n=60) were treated with vinpocetine 30 mg daily and vestibular rehabilitation exercises, while patients in the second group (n=60) performed only vestibular rehabilitation exercises. The effectiveness of treatment was evaluated using clinical scales (VAS-V, DHI, DAI). BDNF plasma levels were measured before and after treatment.

Results. Vinpocetine reduced the severity of dizziness, improved physical activity and attitude to treatment and increased the expression of BDNF.

Conclusion. Vinpocetine can be used for treatment of the diseases that require stimulation of neuroplasticity.

Key words. *Cerebrovascular disease, dizziness, neuroplasticity, BDNF, vinpocetine.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (1), 49-54.

Вклад пневмонии в смертность коморбидного пациента с хронической сердечной недостаточностью

А.Г. Арутюнов, Д.О. Драгунов, Г.П. Арутюнов, А.В.Соколова

ГБОУ ВПО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава России, Москва

Цель. Оценить вклад пневмонии в исходы декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с циррозом печени и хронической болезнью почек (ХБП) различной степени тяжести.

Материалы и методы. Анализировали базу данных регистра "ОРАКУЛ-РФ", который проводился в 2010-2013 гг. в 41 центре в 20 городах Российской Федерации. В регистр включали мужчин и женщин в возрасте старше 18 лет с декомпенсацией ХСН, потребовавшей госпитализации, при наличии признаков перегрузки объемом. После выписки из стационара оценивали частоту повторных госпитализаций и смертность, а также причины неблагоприятных исходов через 30, 90, 180 и 360 дней у пациентов с различными фенотипами: (1) легкая пневмония + ХБП 3-4 стадии + ХСН В и С классов по классификации Forrester; (2) ХБП 3-4 стадии + ХСН В и С классов; (3) легкая пневмония + цирроз печени класса В по Чайлд-Пью + ХСН В и С классов; (4) цирроз печени класса В + ХСН В и С классов.

Результаты. Смертность была высокой у пациентов со всеми 4 фенотипами. Наличие ХБП 1-2 стадии у пациентов с декомпенсацией ХСН не оказывало существенного влияния на смертность больных, однако при наличии даже легкой пневмонии она прогрессивно увеличивалась с 30-го дня наблюдения. У пациентов с циррозом печени смертность зависела от тяжести печеночной недостаточности. Начиная с 30-го дня наблюдения, у больных с циррозом печени класса В по Чайлд-Пью она была выше, чем у пациентов с циррозом печени класса А. При наличии пневмонии у пациентов с циррозом печени класса А было выявлено увеличение смертности по сравнению с таковой у больных без пневмонии, однако оно не достигло статистической значимости из-за малого числа пациентов с сочетанием цирроза печени и пневмонии. В то же время у пациентов с циррозом печени класса В по Чайлд-Пью и декомпенсацией ХСН В и С классов присоединение пневмонии приводило к увеличению риска смерти в 1,82 раза.

Заключение. Определение клинического фенотипа является простым и доступным клиническим методом оценки риска смерти у больных с декомпенсацией ХСН.

Ключевые слова. *Пневмония, хроническая сердечная недостаточность, ХБП, цирроз печени, смертность.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (1), 55-59.

Адрес: 117997, ул. Островитянова, 1, РНИМУ

Современная медицина с каждым годом становится все более узкоспециализированой. При этом проблема коморбидности приобретает все большее значение и создает проблемы для специалиста при выборе тактики лечения у пациента с сочетанием патологических состояний, относящихся к разным специальностям [1]. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сочетается со многими заболеваниями и синдромами (фенотипы), которые оказывают влияние на частоту повторных госпитализаций и смертность. Выявление предиктора развития летального исхода позволило бы на ранних этапах декомпенсации кровообращения определить прогноз и подобрать адевакватную терапию [2]. В решении этой проблемы клиницисту может помочь выделение основных фенотипов пациентов [3,4].

Целью исследования была оценка вклада пневмонии в исходы декомпенсации ХСН у пациентов с циррозом печени и хронической болезнью почек (ХБП) различной степени тяжести.

Материал и методы

Анализировали базу данных регистра "ОРАКУЛ-РФ", который проводился в 2010-2013 гг. в 41 центре в 20 городах Российской Федерации. В регистр включали мужчин и женщин в возрасте старше 18 лет с декомпенсацией ХСН, потребовавшей госпитализации, при наличии признаков перегрузки объемом (одышка или положение ортопное, влажные хрипы в легких, периферические отеки, увеличение пульсации яремных вен, рентгенологические признаки застоя крови по малому кругу кровообращения и/или содержание BNP >150 пг/мл или NT-proBNP ⩾450 пг/мл). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в регистре. После выписки из стационара оценивали частоту повторных госпитализаций и смертность, а также причины неблагоприятных исходов через 30, 90, 180 и 360 дней (визиты в клинику или контакты по телефону).

У госпитализированных пациентов декомпенсация ХСН чаще всего сочеталась с пневмонией, ХБП и/или циррозом печени. Тяжесть пневмонии оценивали по индексу PSI (Pneumonia Severity Index; ⩽70 или >70 баллов), цирроза печени – по классификации Чайлд-Пью (классы А или В) [5,6]. Пациентов с ХБП разделяли на группы в зависимости от ее стадии (1-2 или 3-4). Тяжесть ХСН определяли по классификации Forrester (А и L или В и С). Пациентов, находившихся в крайне тяжелом состоянии (PSI>130 баллов, цирроз печени класса С по Чайлд-Пью, ХБП 5 стадии), из анализа исключали.

Исследование было одобрено Этическим комитетом Российского национального исследовательского медицин-

ТАБЛИЦА 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Значение
Возраст, годы	71,5±48
ИМТ, кг/м^2	29,5±6,8
Систолическое АД, мм рт. ст.	140±27
Диастолическое АД, мм рт. ст.	84±14
ЧСС, в минуту	91±19
ЧДД, в минуту	21±5
Температура тела, °С	36,6±0,3
Фракция выброса левого желудочка, %	48±13
Общий анализ крови	
Лейкоциты, ×10^9/л	7,8±3,15
Эритроциты, ×10^{12}/л	4,4±0,7
Гемоглобин, г/л	132±22
Тромбоциты, ×10^9/л	224±72
СОЭ, мм/ч	19,4±12,0
Гематокрит, %	41±6,5
Биохимический анализ крови	
Глюкоза, ммоль/л	5,3 [4,6; 6,6]
Креатинин, мкмоль/л	97,0 [80,0; 102,0]
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73 м^2	84,5 [62,0; 116,5]
Мочевина, ммоль/л	7,0 [5,4; 9,6]
АСТ, ед/л	25,0 [18,6; 38,0]
АЛТ, ед/л	22,0 [15,0; 35,0]
КФК, ед/л	84,3 [55,0; 133,0]
СРБ, мг/л	6,0 [4,0; 16,0]
Общий холестерин, ммоль/л	4,7 [3,8; 5,6]
Общий билирубин, ммоль/л	14,7[11,0; 21,0]

ского университета имени Н.И. Пирогова.

Для статистического анализа использовали методы непараметрической и параметрической статистики. Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 10. Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD) или медианы и 25 и 75 процентиля. Проводили многофакторный анализ с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. Выживаемость оценивали с помощью метода Каплана−Мейера. Статистически значимыми считали значения $p<0,05$.

Результаты

В регистр были включены 2498 пациентов. Связь с 94 (3,8%) пациентами после выписки из стационара была утеряна, поэтому анализировали 2404 пациентов в возрасте в среднем 71,5 года, в том числе 1274 (53,0%) женщины (табл. 1). Среди обследованных было 1194 (49,7%) пациента в возрасте старше 70 лет. Основными причинами ХСН были артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца. У 300 пациентов систолическое АД было ниже 110 мм рт. ст., а у 481 пациента выявлена анемия (содержание гемоглобина ниже 110 г/л). Практически все пациенты жаловались на выраженную одышку и отеки нижних конечностей. Средняя фракция выброса левого желудочка составила 48%. У 951 (39,6%) больного она была ниже 30%. У 552 (23%) больных диагностировали ХБП 3-4 стадии (снижение СКФ<60 мл/мин/1,73 м^2), у 274 (11%) − пневмонию, у 159 (7%) − цирроз печени классов А и В по Чайлд-Пью.

Пациенты были распределены на группы в зависимости от тяжести сердечной недостаточности и наличия и тяжести пневмонии, ХБП и цирроза печени. По возрасту, средним значениям АД и частоты сердечных сокращений эти группы существенно не отличались (табл. 2). Имевшиеся различия в основном отражали характер сопутствующей патологии. Например, у больных с ХБП были выше сывороточные концентрации креатинина и мочевины, а у больных с пневмонией − содержание воспалительных маркеров, в частности С-реактивного белка (СРБ).

В группах больных с пневмонией, отличавшихся по индексу PSI, статистические значимые различия общей смертности у пациентов с декомпенсацией ХСН классов А и L выявлены с 30-го по 180-й день наблюдения, однако в дальнейшем смертность в этих группах не отличалась (рис. 1). Наличие ХБП 1-2 стадии у пациентов с декомпенсацией ХСН не оказывало существенного влияния на смертность больных (рис. 2), однако при наличии даже легкой пневмонии она прогрессивно увеличивалась с 30-го дня наблюдения (рис. 3).

У больных с ХБП 1-2 стадии, страдавших и не страдавших пневмонией, средние число лейкоцитов, сывороточные концентрации креатинина и мочевины

ТАБЛИЦА 2. Клиническая характеристика пациентов с различными фенотипами

	ХСН классов А и L по Forrester				ХСН классов В и С по Forrester			
	ХБП 1-2 стадии		Цирроз класса А по Чайлд-Пью		ХБП 3-4 стадии		Цирроз класса В по Чайлд-Пью	
	Пневмония PSI<70 (n=117)	Нет (n=79)	Пневмония PSI<70 (n=23)	Нет (n=104)	Пневмония PSI>70 (n=114)	Нет (n=45)	Пневмония PSI>70 (n=14)	Нет (n=18)
Возраст, лет	77±6	67±12	83±14	62±11	71 [61;68]	63 [59;75]	64±7	64±6
САД, мм рт. ст.	138±24	140±28	141±22	150±35	134±33	137±27	129±28	121±24
ДАД, мм рт. ст.	80±13	84±13	86±8,9	90±17	78±18	82±15	80±18	77±12
ЧСС в минуту	88±16	84±20	78±11	91±15	77±18	87±22	92±24	91±32
Лейкоциты, ×10^9/л	8,3±2,3*	7,3±2,7	7,4±2,4	6,2±2,1	8,4±3,6	7,8±4,3	7,1±2,4	5,5±1,9*
СОЭ, мм/ч	20±10	16±11	20±10	17±12	25±18	17±12	15±8	16±9
Температура тела, °С	36,6±0,36	36,4±0,52	36,8±0,52	36,5±0,39	36,5±0,57	36,2±0,79	36,4±0,47	36,6±0,17
Креатинин, мкмоль/л	105±10	101±11	119±26	93±42	244±73*	142±24	124±35	111±49
Мочевина, мкмоль/л	8,1±3,2	6,1±5,8	9,5±2,2	4,8±4,02	13,8±8,5*	9,7±6,05	7,4±3,8	4,8±1,05
АСТ, ед/л	28 [20;45]	25 [18;36]	23 [22;24]	16 [11;28]	29 [20;44]	22 [18;43]	33 [17;34]	20 [15;26]
АЛТ, ед/л	23 [17;44]	22 [14;34]	15 [16;17]	14 [11;23]	23 [16;40]	17 [13;32]	20 [13;28]	14 [12;18]
СРБ, мг/л	5,8±8,1	1,5±2,6	12,2±8,9*	1,9±5,3	6,6±2,3	3,02±1,7	5 [1;6]	3,9±1,0

Примечание: САД - систолическое АД, ДАД - диастолическое АД, СРБ - С-реактивный белок. *$p<0,05$

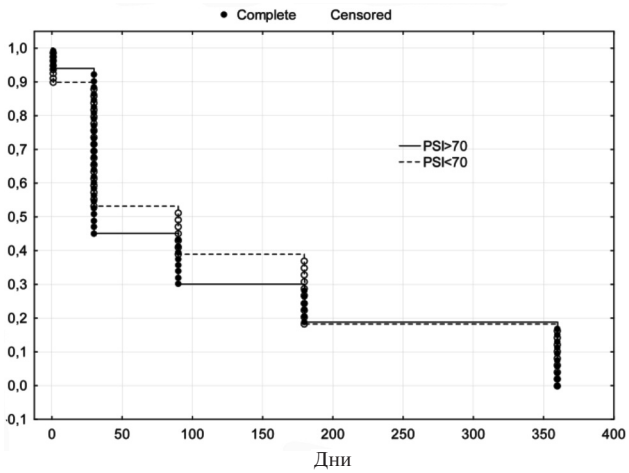

Рис. 1. Смертность пациентов с тяжелой и легкой пневмонией (здесь и на рис. 2-5 по оси ординат доля выживших)

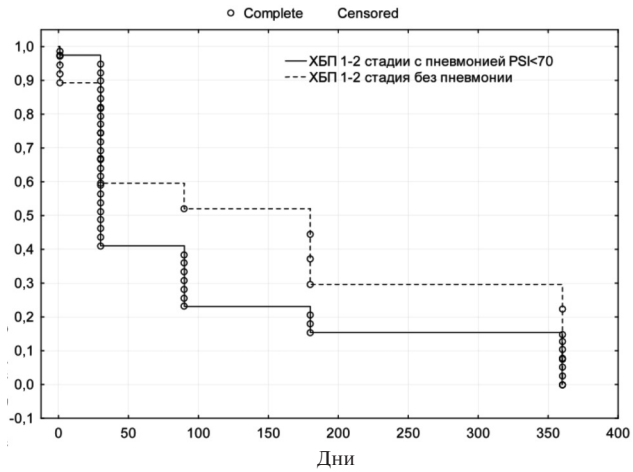

Рис. 3. Смертность больных ХБП 1-2 стадии с легкой пневмонией и без пневмонии

достоверно не отличались, в то время как при наличии пневмонии были выше средние СОЭ (20,9±10,9 и 16,3±11,3 мм/ч, соответственно; p=0,01), температура тела (36,6±0,36 и 36,4±0,5°C; p=0,02) и концентрация СРБ (5,84±8,14 и 1,55±2,60 мг/л; p=0,0001). Тем не менее, с помощью модели Кокса было показано, что последние показатели не имели достоверно прогностического значения (температура тела: отношение рисков (ОР) 0,86; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,65-1,13; СОЭ: 1,00; 95% ДИ 0,99-1,01; СРБ: 1,03; 95% ДИ 0,98-1,07).

У пациентов с циррозом печени смертность зависела от тяжести печеночной недостаточности. Начиная с 30-го дня наблюдения, у больных с циррозом печени класса В по Чайлд-Пью она была выше, чем у пациентов с циррозом печени класса А (рис. 4). При наличии пневмонии у пациентов с циррозом печени класса А было выявлено увеличение смертности по сравнению с таковой у больных без пневмонии (ОР 1,5; 95% ДИ 0,6-3,7), однако оно не достигло статистической значимости из-за малого числа пациентов с сочетании цирроза печени и пневмонии. Средние концентрации печеночных аминотрансфераз, общего билирубина, температура тела и число лейкоцитов достоверно не отличались у больных циррозом печени класса А по Чайлд-Пью, страдавших и не страдавших пневмонией. Среднее содержание СРБ у пациентов с легкой пневмонией было достоверно выше, чем у больных без пневмонии (12,26±8,99 и 1,92±5,37 мг/л, соответственно; p=0,0001), однако этот показатель не имел прогностического значения (ОР 0,78; 95% ДИ 0,60-1,02).

Таким образом, пневмония оказывала неблагоприятное влияние на смертность больных с декомпенсацией ХСН классов А и L, сочетавшейся с ХБП 1-2 стадии и циррозом печени класса А по Чайлд-Пью.

При анализе пациентов с более тяжелыми фенотипами (ХБП 3-4 стадии и цирроз печени класса В по Чайлд-Пью в сочетании с декомпенсацией ХСН В и С классов по Forrester) построить графики Каплана–Мейера не удалось из-за высокой смертности. Как

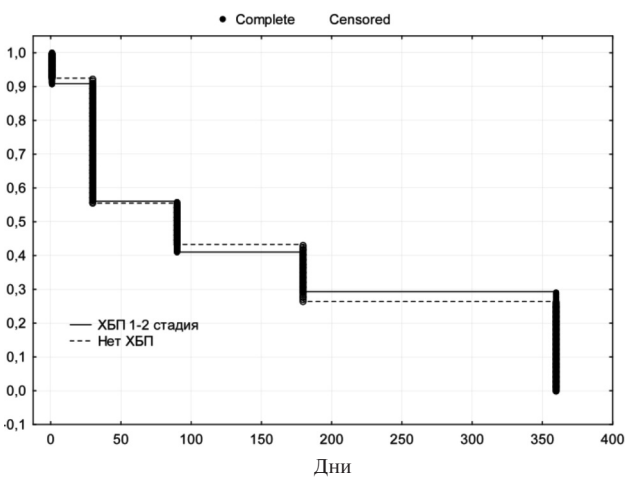

Рис. 2. Смертность пациентов с ХБП 1-2 стадии и без ХБП

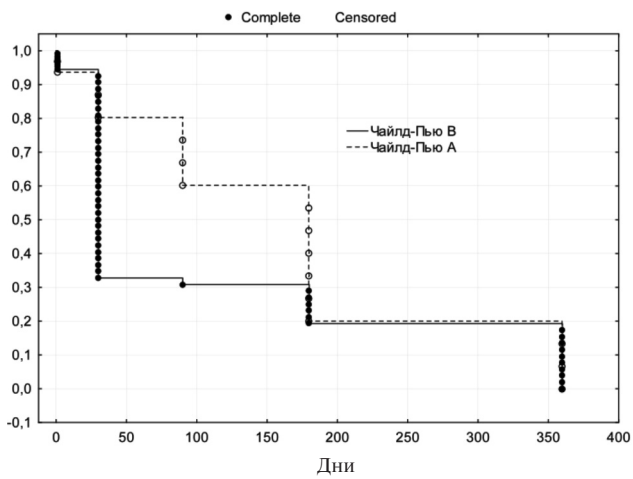

Рис. 4. Смертность пациентов с циррозом печени классов А и В по Чайлд-Пью

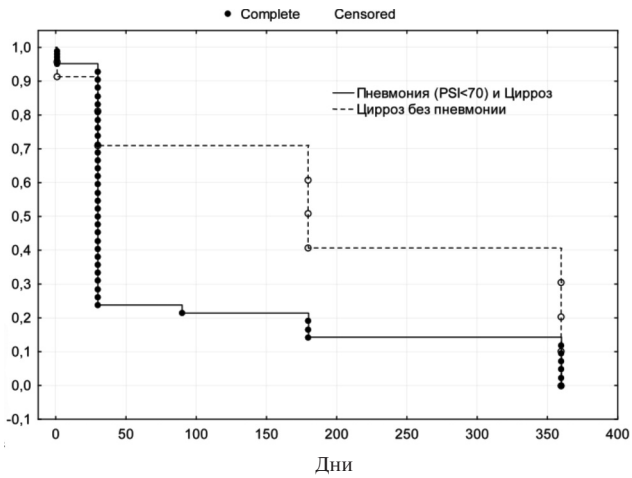

Рис. 5. Смертность пациентов с циррозом печени класса А по Чайлд-Пью с пневмонией и без пневмонии

видно из табл. 3, смертность была высокой у пациентов со всеми 4 фенотипами декомпенсации ХСН. У пациентов с ХБП 3-4 стадии и декомпенсацией ХСН В и С классов смертность не зависела от наличия пневмонии, что, вероятно, было связано с непропорциональным числом больных, страдавших и не страдавших пневмонией (23 и 382, соответственно). В то же время у пациентов с циррозом печени класса В по Чайлд-Пью и декомпенсацией ХСН В и С классов присоединение пневмонии приводило к увеличению риска смерти в 1,82 раза; при этом группы больных с пневмонией и без пневмонией были сопоставимыми по численности (14 и 18, соответственно)

Обсуждение

В настоящее время у пациентов с ХСН особый интерес вызывает кардиоренальный синдром [7], особенно в связи с тем, что поражение почек может долгое время оставаться бессимптомным. В исследовании, проведенном в Израиле [8], нарушение функции почек было выявлено у 2145 (57%) из 4102 больных с декомпенсацией ХСН, однако только у 872 из них это было отражено в диагнозе. В исследовании ОРАКУЛ-РФ [9] поражение почек по мнению врачей имелось у 17% больных, в то время как фактически расчетная СКФ была ниже 60 мл/мин/1,73 м^2 у 23%. К сожалению, СКФ измеряли не во всех крупных регистрах, в которые включали пациентов с декомпенсацией ХСН, однако судить о наличии нарушений функции почек можно по сывороточной концентрации креатинина. Например, в исследовании EURO HF она превышала 150 ммоль/л и 200 ммоль/л у 16% и 7% больных, соответственно, а в исследовании OPTIMIZE-HF частота дисфункции почек составила 20-67%[10]. В Канадском регистре [10] было показано, что повышение сывороточного содержания креатинина >177 мкмоль/л и мочевины ассоциируется с увеличением смертности больных с декомпенсацией ХСН: значения ОР составили 2,90 (95% ДИ 2,33-3,63) и 1,37 (95% ДИ 1,30-1,44), соответственно. В исследовании ОРАКУЛ-РФ наличие ХБП также сопровождалось достоверным увеличением смертности больных (ОР 3,82; 95% ДИ 3,37-4,33). Сходные данные получены и в других исследованиях. В крупном исследовании на базе регистра DIG, проводившегося в Канаде и США, было выявлено увеличение риска смерти больных с систолической и диастолической ХСН при наличии ХБП (ОР 1,22; 95% ДИ 1,09-1,36, p <0,0001) [11]. В исследовании ADHERE увеличение сывороточной концентрации креатинина более 2 мг/дл также ассоциировалось с увеличением риска смерти больных с систолической (ОР 2,72; 95% ДИ 2,36-3,14; p<0,0001) и диастолической (ОР 2,45; 95% ДИ 2,07-2,92; p<0,0001) ХСН.

Еще одним фактором, увеличивающим смертность пациентов с декомпенсацией ХСН, является пневмония [12]. В регистре ОРАКУЛ-РФ риск смерти пациентов с пневмонией, развившейся на фоне декомпенсации ХСН, увеличился на 45,7% (ОР 1,4; 95% ДИ 1,2-1,5). В регистре OPTIMIZE-HF наличие пневмонии приводило к увеличению риска смерти на 10,6% [13]. В одном из самых крупных мета-анализов исследований, в которых изучалось влияние пневмонии на смертность пациентов с сердечной недостаточностью (n=4215), было выявлено увеличение риска смерти на 23,9% (95% ДИ 16,9-32,6) [14]. В нашем исследовании неблагоприятный эффект пневмонии на смертность больных с декомпенсацией ХСН не зависел от сопутствующей патологии и проявлялся у больных как с ХБП, так и циррозом печени. При этом все изученные лабораторные показатели не имели существенного прогностического значения.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что оценка клинического фенотипа – это простой и доступный клинический метод оценки риска смерти у больных с декомпенсацией ХСН.

1. Streuli RA. Generalists are needed more tran ever. EJIM. 2014;01(02):122-6.
2. Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (Павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациента с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов. Журнал сердечная недостаточность 2014;15(1):23-32.
3. Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (регистр Павловской больницы). Сообщение 2. Клиническое значение и прогностическая роль некоторых параметров, определяемых при физикальном и инструментальном обследовании пациентов с декомпенсацией кровообращения. Журнал сердечная недостаточность 2014;15(2):67-75.

ТАБЛИЦА 3. Смертность пациентов с наиболее тяжелыми фенотипами

Фенотип	Смертность, %	ОР (95% ДИ)	p
Пневмония (PSI<70)+ХБП 3-4 стадии + ХСН классов В и С	45,3	1,06 (0,69; 1,64)	>0,05
ХБП 3-4 стадии + ХСН классов В и С	43,0	0,93 (0,60; 1,44)	>0,05
Пневмония (PSI<70) + цирроз класса В + ХСН классов В и С	78,3	9,50 (4,10; 22,04)	<0,001
Цирроз класса В + ХСН классов В и С	27,7	0,10 (0,04; 0,24)	<0,001

4. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. The liver and portal hypertension. Philadelphia: W.B.Saunders Co., 1964.
5. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Danson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Brit J Surg 1973;60(8):646-8.
6. Amsalem Y, Garty M, Schwartz R, et al. Prevalence and significance of unrecognized renal insufficiency in patients with heart failure. Europ Heart J 2008;29:1029–36.
7. Арутюнов А.Г., Костюкевич О.И., Звонова Е.В., Топильская Н.В. Исследование распространенности и клинической значимости гипотрофии у терапевтических больных (САТУРН). Журнал сердечная недостаточность 2007; 8(3):144-9.
8. Ahmed A, Michael M, Rich W, et al. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. Am J Cardiol 2007;99(3):393–8.
9. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., и соавт. Первое открытое исследование синдрома острой декомпенсации сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний в Российской Федерации. Независимый регистр ОРАКУЛ-РФ. Кардиология 2015;5:12-21.
10. Cuffe MS. Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators: Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: A randomized controlled trial. JAMA 2002;287:154147.
11. Ahmed A, Michael M, Rich W, et al. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. Am J Cardiol 2007;99(3):393–8.
12. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Ревишвили А.Ш. Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Журнал сердечная недостаточность 2009;10(2):64-106.
13. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes findings from OPTIMIZE-HF. Arch Intern Med 2008;168(8):847-54.
14. Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. PLoS Med 2011;8(6):e1001048.

The clinical significance of pneumonia in comorbid patient with heart failure

A.G. Arutyunov, D.O. Dragunov, G.P. Arutyunov, A.V. Sokolova

Aim. To evaluate the impact of pneumonia on outcomes of decompensated chronic heart failure (CHF) in patients with liver cirrhosis and chronic kidney disease (CKD) of different severity.

Material and methods. We analyzed the database of 'ORAKUL-RF' registry that included males and females with decompensated CHF and volume overload who were admitted in 2010-2013 to 41 Russian clinics in 20 cities. At 30, 90, 180 and 360 days after discharge from the hospital we studied the rate of readmissions and mortality in patients with 4 clinical phenotypes: (1) mild pneumonia + CKD 3 to 4 stage + CHF Forrester class B or C; (2) CKD 3 to 4 stage + CHF Forrester class B or C; (3) mild pneumonia + liver cirrhosis Child Pugh class B or C + CHF Forrester class B or C; (4) liver cirrhosis Child-Pugh class B + CHF Forrester class B or C.

Results. Mortality was high in patients with all four clinical phenotypes. CKD 1 to 2 stage had no impact on mortality in patients with decompensated CHF while even mild pneumonia significantly increased a risk of death after day 30 of follow-up. Mortality in patients with cirrhosis Child-Pugh class B was higher than in patients with Child-Pugh class A after day 30 of follow-up. Pneumonia in patients with Child-Pugh class A cirrhosis was associated with higher risk of death though the differences did not reach statistical significancy due to low number of patients with cirrhosis and pneumonia. Development of pneumonia in patients with Child-Pugh class B cirrhosis and decompensated CHF Forrester class B or C signicantly increased a risk of death (OR 1.82).

Conclusion. Clinical phenotypes may be used to predict mortality in decompensated CHF patients.

Key words. *Pneumonia, chronic heart failure, CKD, liver cirrhosis, mortality.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (1), 55-59.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Фармакокинетика, безопасность и переносимость серелаксина у пациентов с печеночной недостаточностью

Ж.Д. Кобалава, С.В. Виллевальде, В.В. Толкачева, А.Е. Соловьева

Российский университет дружбы народов

Серелаксин – это рекомбинантный человеческий пептидный гормон релаксин-2, зарегистрированный в РФ для лечения острой сердечной недостаточности (ОСН).

Цель. Оценка фармакокинетики (ФК) серелаксина при печеночной недостаточности.

Материал и методы. В открытом исследовании в параллельных группах у пациентов с легкой (n=9), умеренной (n=8) и тяжелой (n=8) печеночной недостаточностью (классы А, В и С по Чайлд-Пью) и у соответствующих им лиц с нормальной функцией печени (n=24) определяли некомпартментные параметры ФК и стандартные показатели безопасности после однократной 24-часовой внутривенной инфузии серелаксина 30 мкг/кг/сут.

Результаты. Во всех группах сывороточные концентрации серелаксина быстро возрастали в первые несколько часов после начала инфузии, а устойчивая концентрация препарата в крови достигалась постепенно (через 12-24 ч). После завершения инфузии сывороточные концентрации серелаксина быстро снижались со средним периодом полувыведения 7-8 ч. Все оцененные параметры ФК были сопоставимы у пациентов с различной степенью печеночной недостаточности и здоровых людей. Серьезных нежелательных явлений или прерываний инфузии препарата вследствие нежелательных явлений не зарегистрировали.

Заключение. Печеночная недостаточность не влияет на ФК и профиль безопасности серелаксина. У пациентов с нарушением функции печени при стандартном 48-часовом режиме внутривенной инфузии коррекции дозы серелаксина не требуется.

Ключевые слова. *Серелаксин, фармакокинетика, безопасность, печеночная недостаточность.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (1), 60-66.

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

Сердечная недостаточность (СН) – это одна из самых серьезных проблем общественного здравоохранения [1,2]. В мире СН страдают более 25 млн человек [3], в Российской Федерации – 5,1 млн [1]. Несмотря на неблагоприятный прогноз, ассоциированный с острой сердечной недостаточностью (ОСН) [1-4], в течение последних нескольких десятилетий не достигнуто значимого прогресса в лечении пациентов с данной патологией [5]. Применение средств, рекомендуемых для уменьшения симптомов ОСН (диуретиков, вазодилататоров, инотропов), основывается на личном клиническом опыте и мнении экспертов, в то время как большинство новых препаратов в крупных рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с ОСН не снижали смертность и частоту повторных госпитализаций или были небезопасными [5].

Инновационным препаратом, с которым связывают надежды в лечении пациентов с ОСН, является серелаксин – рекомбинантный человеческий пептидный гормон релаксин-2 [6-11]. Естественный релаксин-2 связывается со специфическими рецепторами RXFP1, сопряженными с G-белком. Рецепторы RXFP1 экспрессируются на эндотелиальных и гладкомышечных клетках артерий и вен, кардиомиоцитах, клетках

канальцев почек, в легких, печени, головном мозге. Стимуляция рецепторов сопровождается активацией NO-синтазы и эндотелина B-типа, экспрессией сосудистых факторов роста и матриксных металлопротеиназ, снижением отложения коллагена и антифибротическим, антиапоптотическим и противовоспалительным эффектами и приводит к системной вазодилатации, увеличению почечного плазмотока, натрийуреза, неоангиогенеза, снижению фиброза и воспаления [7].

В 2009 г. в исследовании I фазы были продемонстрированы благоприятные гемодинамические эффекты серелаксина при СН в виде уменьшения давления в правом предсердии и давления заклинивания капилляров легких и снижения концентрации N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) [8]. В пилотном исследовании IIb фазы Pre-RELAX-AHF (Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure) [9] и клиническом исследовании III фазы RELAX-AHF (Efficacy and Safety of Relaxin for the Treatment of Acute Heart Failure) [10,11] у пациентов с ОСН, получавших серелаксин в дозе 30 мкг/кг/сут в сочетании со стандартной терапией, существенно уменьшилась одышка (оценивали с использованием визуальной аналоговой шкалы с анализом площади под кривой) и значительно реже наблюдалось ухудшение ОСН в течение первых 5 дней госпитализации. Терапия серелаксином обладала рядом органопротективных свойств и ассоциировалась со снижением сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин в течение 180 дней на 37% (p=0,02) [9]. В настоящее время проводится исследование III фазы RELAX-AHF2 (ClinicalTrial.gov идентификатор, NCT01870778) примерно у 6000 пациентов с ОСН, у которых оценивают влияние препарата на сердечно-сосудистую смертность в качестве первичной конечной точки. Серелаксин зарегистрирован в Российской Федерации для лечения ОСН у пациентов с нормальным или повышенным АД в сочетании со стандартной терапией ОСН, в том числе петлевыми диуретиками [12].

Неотъемлемой частью программы исследований лекарственных веществ является изучение влияния печеночной недостаточности на параметры их фармакокинетики (ФК) с целью разработки рекомендаций по режиму дозирования у пациентов с нарушением функции печени. Нарушение функции печени нередко наблюдается при СН и ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [13,14,15]. Целью исследования была оценка ФК серелаксина у пациентов с печеночной недостаточностью.

Материал и методы

Участники исследования. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 18-70 лет с массой тела ⩾50 кг, индексом массы тела 18-35 кг/м^2 и легкой, умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью (классы по Чайлд-Пью A [5-6 баллов], B [7-9 баллов], C [10-15 баллов], соответственно). Контрольную группу составили здоровые добровольцы с нормальной функцией печени, подобранные к каждому пациенту с печеночной недостаточностью по расе, полу, возрасту (±5 лет) и массе тела (±15%). Критериями включения у пациентов с печеночной недостаточностью были систолическое АД 100-159 мм рт. ст., диастолическое АД 60-109 мм рт. ст. и частота сердечных сокращений (ЧСС) 45-100 в минуту, у здоровых добровольцев – 100-139 мм рт. ст., 60-94 мм рт. ст. и 45-100 в минуту.

Критериями исключения у всех участников исследования служили поражение печени вследствие внепеченочных заболеваний, гиперчувствительность к исследуемому препарату, значимые изменения на ЭКГ, любое хирургическое или медицинское состояние, которое могло оказать существенное влияние на распределение и выведение препарата. У участников исследования не было анамнеза СН. Большинство пациентов с циррозом печени продолжали принимать постоянную терапию, включающую пропранолол, спиронолактон, урсодезоксихолевую кислоту, орнитина аспартат, торасемид, лактулозу, витамин B1 и витамин K. Предполагалось, что данная терапия не повлияет на результаты исследования.

Протокол клинического исследования, информация для пациента и форма информированного согласия были одобрены Комитетом по этике при Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ и локальным этическим комитетом при Центре по изучению новых лекарственных и диагностических препаратов РУДН. Всеми участниками исследования была подписана форма информированного согласия до визита скрининга.

Дизайн исследования. Проведено открытое фармакокинетическое исследование в параллельных группах. После скринингового этапа длительностью от 2 до 21 дня лиц, удовлетворяющих критериям включения, госпитализировали в исследовательский центр для исходной оценки (день -1) и проведения инфузии. Все участники исследования получили однократную 24-часовую внутривенную инфузию серелаксина в дозе 30 мкг/кг/сут. Участников выписывали из клиники на третий день. Последующие плановые визиты выполняли на четвертый и пятнадцатый день (период завершения исследования). Между двумя последними визитами участники исследования могли находиться дома, если отсутствовали опасения по поводу безопасности и переносимости препарата.

Расчет размера выборки. Расчет размера выборки основывался на сравнении площади под кривой (AUC) от нулевой до последней измеряемой концентрации препарата в сыворотке ($AUC_{0\text{-tlast}}$) и AUC от нуля до бесконечности ($AUC_{0\text{-}\infty}$) в группах пациентов с печеночной недостаточностью и в контрольной группе. В предыдущих исследованиях у пациентов с СН коэффициент вариации AUC серелаксина в дозе 30 мкг/кг/сут составил 21%. Если в каждую группу включить не менее 8 участников, то при увеличении экспозиции препарата на 40%, 90% доверительный интервал (ДИ) отношения параметров ФК при коэффициенте вариации 21% будет находиться в интервале 1,18-1,66. При увеличении коэффициента вариации до 30%, 90% ДИ будет находиться в интервале 1,10-1,78, что считалось достаточным для целей исследования.

Оценка ФК. Для оценки параметров ФК серелаксина у всех участников исследования брали образцы крови до приема исследуемого препарата и через 15 мин, 1, 3, 6, 12, 24 ч после начала инфузии и через 48 ч после окончания инфузии. Кровь центрифугировали с охлаждением (+4°C), а сыворотку хранили в криопробирках при температуре -70°C до проведения анализа. Концентрацию серелаксина в сыворотке определяли с помощью валидированного “сэндвич”-метода иммуноферментного анализа в лаборатории Clinical Reference Laboratory, Великобритания. Пределы количественного определения серелаксина составили от 15,6 до 500 мкг/мл. Концентрации препарата ниже количественно-

ТАБЛИЦА 1. Исходная характеристики групп

	Печеночная недостаточность				Группа контроля (n=24)
	Легкая (n=9)	Умеренная (n=8)	Тяжелая (n=8)	Все пациенты (n=25)	
Возраст, лет	53,8±5,6	51,4±6,4	50,3±12,2	51,9±8,3	52,2±9,5
Мужчины, n (%)	6 (66,7)	5 (62,5)	5 (62,5)	16 (64,0)	15 (62,5)
ИМТ, кг/м^2	28,3±4,1	27,9±5,1	29,1±4,4	28,4±4,4	27,1±4,1

го предела определения считали равными нулю. Анализ был специфичен по отношению к человеческому релаксину-2. Перекрестной реактивности с человеческим релаксином-1 или релаксином-3 в концентрациях выше 50 и 500 нг/мл, соответственно, не было.

Первичными некомпартментными параметрами ФК были $AUC_{0\text{-}48h}$, $AUC_{0\text{-}\infty}$ и концентрация препарата в сыворотке крови через 24 ч после начала инфузии (C_{24h}) с поправкой на фактическую дозу. Дополнительными некомпартментными параметрами ФК были среднее время удержания препарата в плазме крови, период полувыведения ($T_{1/2}$), системный клиренс из сыворотки крови и объем распределения в равновесном состоянии (Vss). Параметры ФК рассчитывали с помощью программы WinNonlin. Значения $AUC_{0\text{-}48h}$, $AUC_{0\text{-}\infty}$ и C_{24h} серелаксина сравнивали между группами пациентов с различной степенью печеночной недостаточности (легкой, средней и тяжелой) и между группами пациентов с печеночной недостаточностью и здоровыми добровольцами.

Оценка безопасности. У всех участников исследования проводили стандартную оценку безопасности, включающую физический осмотр, АД и ЧСС, ЭКГ в 12 отведениях, общий и биохимический анализы крови, показатели коагуляции и общий анализ мочи. У всех участников оценивали наличие нежелательных явлений (НЯ).

Статистическая обработка результатов. Логарифмированные параметры ФК определяли отдельно с использованием линейной смешанной модели влияния. Каждую группу пациентов с нарушением функции печени (легким, средним и тяжелым) рассматривали в качестве фиксированного эффекта, каждую подобранную по демографическим характеристикам пару контрольной группы – в качестве случайного эффекта. Наименьшие площади отмечали для каждой группы, различия между группами пациентов с различной степенью печеночной недостаточности и контрольной группой оценивали по логарифмической шкале с соответствующими 90% ДИ. Вычислены обратно-трансформируемые коэффициенты и 90% ДИ. Для всех пациентов с печеночной недостаточностью выполняли регрессионный анализ первичных параметров ФК и баллов по шкале Чайлд-Пью, который продемонстрирован диаграммами рассеяния.

Результаты

Исследуемая выборка. В открытое исследование в параллельных группах включено 49 участников европеоидной расы, в том числе 25 пациентов с печеночной недостаточностью различной степени (легкая у 9, умеренная у 8 и тяжелая у 8) и 24 здоровых добровольца, которые составили контрольную группу. Все участники были включены в анализ безопасности, а 48 участников, завершивших исследование, – в фармакокинетический анализ. Один пациент с умеренным нарушением функции печени отозвал информированное согласие после 4-часовой инфузии. Впоследствии он был заменен. Демографические показатели были относительно сопоставимыми внутри группы пациентов с печеночной недостаточностью и между группами пациентов с печеночной недостаточностью и контрольной группой (табл. 1).

Влияние печеночной недостаточности на ФК серелаксина. Серелаксин назначали всем участникам в виде однократной внутривенной 24-часовой инфузии в дозе 30 мкг/кг/сут. В первые несколько часов после начала инфузии сывороточные концентрации серелаксина быстро возрастали, а устойчивая концентрация препарата в крови достигалась постепенно (через 12-24 ч). После завершения инфузии сывороточные концентрации серелаксина быстро снижались со средним периодом полувыведения 7-8 ч (рис. 1).

Фармакокинетические параметры серелаксина были сопоставимы между группами пациентов с различной степенью печеночной недостаточностью и здоровыми добровольцами (табл. 2). Кроме того, при статистическом анализе первичных некомпартментных параметров ФК (кроме объема распределения) не выявлено различий между группами пациентов с различной степенью печеночной недостаточности, а также между пациентами с заболеваниями печени и здоровыми добровольцами (табл. 3). При регрессионном анализе наблюдалось небольшое повышение средних значений $AUC_{0\text{-}\infty}$ и C_{24h} при ухудшении функции печени, которое не достигло статистической значимости (рис. 2).

Незапланированное прерывание инфузии (максимально на 5-10 мин) для гигиенических процедур отмечалось у 29 из 49 участников, перерывов во введе-

ТАБЛИЦА 2. Первичные и вторичные некомпартментные фармакокинетические параметры

ФК параметр	Печеночная недостаточность			Группа контроля (n=24)
	Легкая (n=9)	Умеренная (n=8)	Тяжелая (n=8)	
$AUC_{0\text{-}48h}$, ч×кг×нг/мл/мкг	10,1 (15,7)	10,5 (34,3)	9,9 (27,9)	10,2 (23,1)
$AUC_{0\text{-}\infty}$, ч×кг×нг/мл/мкг	10,2 (15,7)	10,6 (33,9)	10,0 (28,2)	10,3 (23,4)
C_{24h}, кг×нг/мл/мкг	0,383 (21,8)	0,347 (70,1)	0,410 (27,0)	0,394 (25,2)
Среднее время удержания, ч	3,55 (12,3)	3,77 (29,5)	4,25 (24,3)	3,29 (38,2)
$T_{1/2}$, ч	7,64 (8,5)	7,74 (12,5)	6,87 (24,1)	7,82 (22,0)
Клиренс, мл/кг×ч	98,1 (15,7)	94,4 (33,9)	99,6 (28,2)	97,5 (23,4)
V_{ss}, мл/кг	348 (20,7)	355 (49,2)	422 (29,5)	320 (41,1)

Примечание: представлены средние геометрические значения (коэффициент вариации, %)

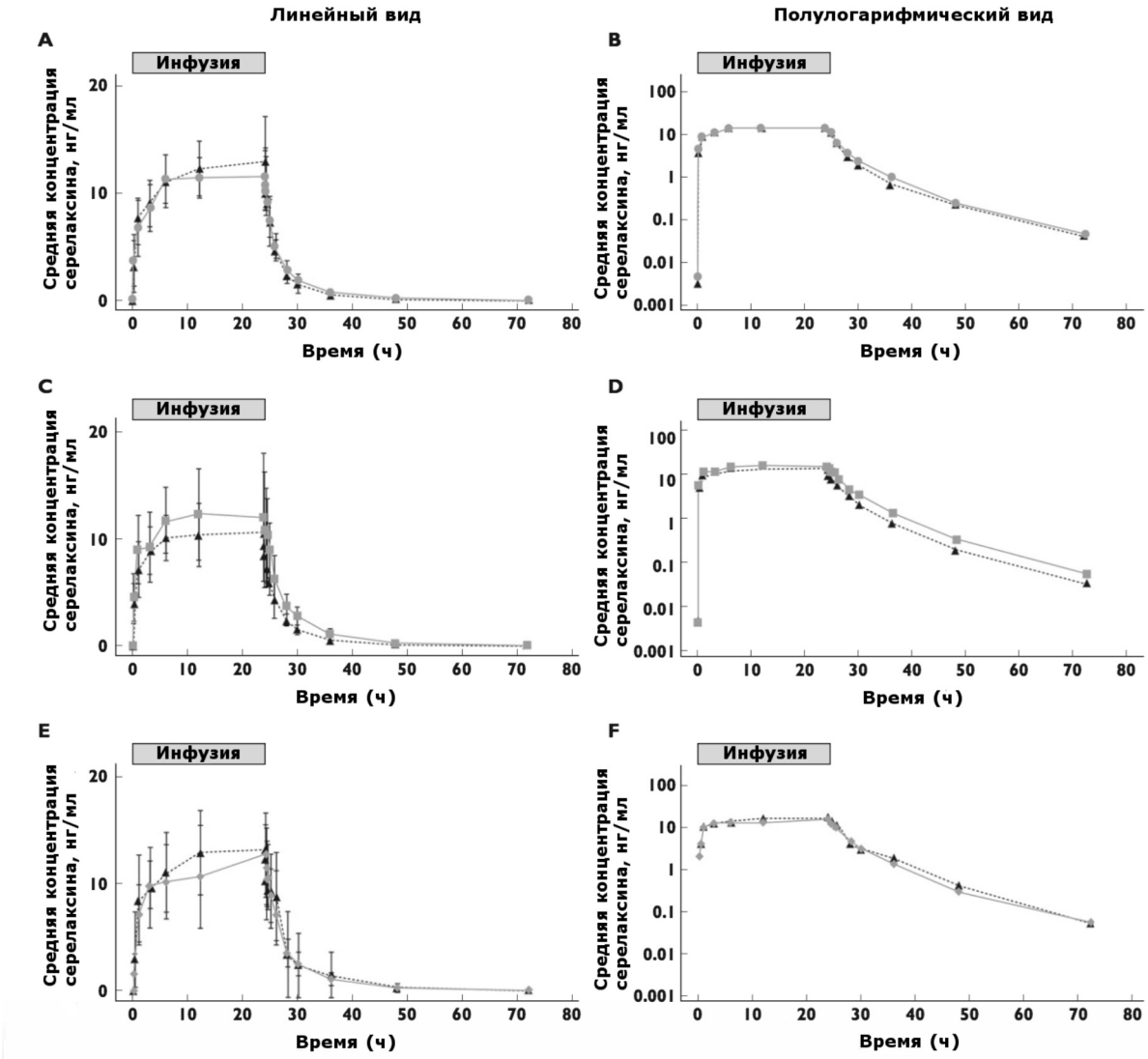

Рис. 1. Профили зависимости концентрации серелаксина от времени. Приведены средние арифметические значения со стандартным отклонением в линейном и полулогарифмическом виде для групп пациентов с легкой (A, B), умеренной (C, D) и тяжелой (E, F) печеночной недостаточностью по сравнению со здоровыми лицами. Кружки - легкая печеночная недостаточность (n=8); квадратики - умеренная печеночная недостаточность (n=8); ромбы - тяжелая печеночная недостаточность (n=8); треугольники - здоровые (n=24)

нии препарата в первые 3 ч не было. Влияние прерывания инфузии на ФК препарата проанализировали отдельно. Средние профили ФК и итоговые статистические параметры ФК в общей группе были сходными при включении и исключении пациентов с короткими перерывами в инфузии препарата. Таким образом, временное прерывание введения препарата оказало минимальное влияние на конечные результаты и вывод исследования.

Безопасность и переносимость серелаксина. НЯ отмечены у 5 участников, в том числе у 2 пациентов с умеренной печеночной недостаточностью и у 3 здоровых добровольцев. Одно НЯ (головная боль у здорового добровольца) было предположительно, по мнению исследователя, связано с исследуемым препаратом. Два НЯ (диспепсия и головная боль) были умеренно выраженными, все остальные – незначительно выраженными. Серьезных НЯ не было, а все зарегистрированные НЯ завершились без последствий.

В целом систолическое и диастолическое АД во время инфузии серелаксина снижалось, однако у участников исследования не наблюдалось признаков гипотонии или снижения АД менее 90/50 мм рт. ст., которые бы потребовали прекращения введения препарата в соответствии с протоколом. У одного участника исследования наблюдалось транзиторное бессимптомное снижение систолического АД с 95 до 86 мм рт. ст. и диастолического АД с 60 до 51 мм рт. ст. Инфузия была продолжена, НЯ не регистрировалось. После инфузии препарата отмечались небольшие изменения ЧСС (уве-

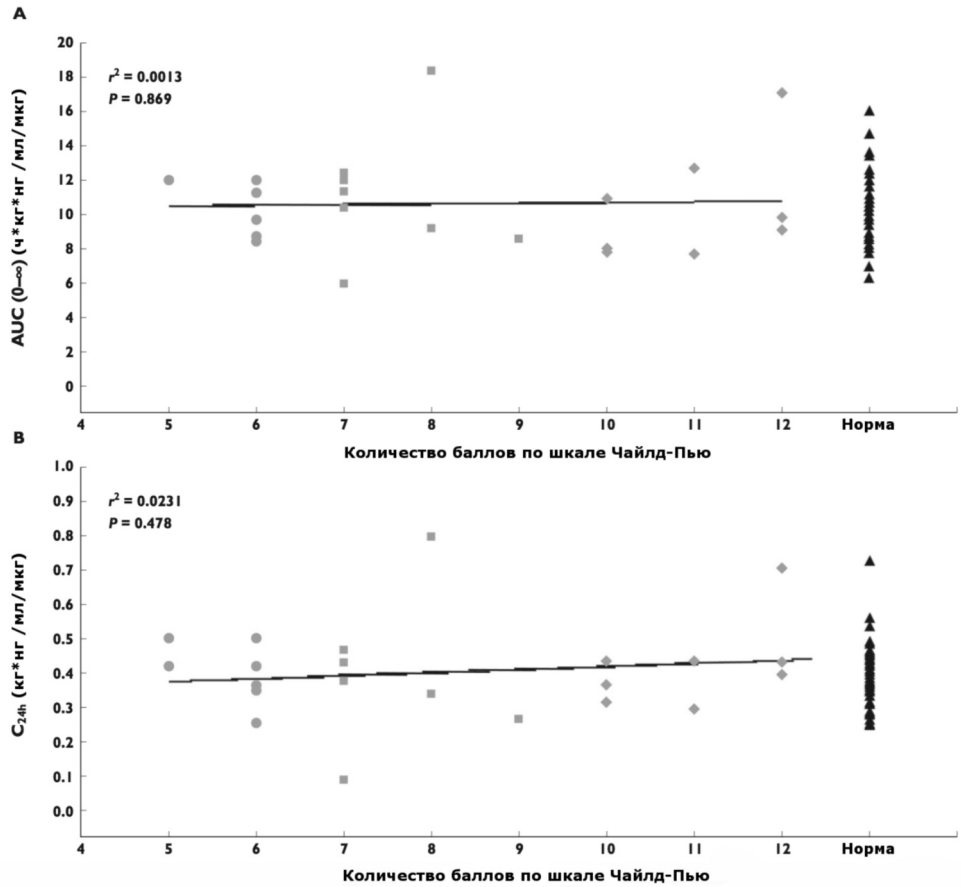

Рис. 2. Регрессионный анализ первичных фармакокинетических параметров в зависимости от степени печеночной недостаточности. (А) Доза-нормированный показатель $AUC_{0-\infty}$ серелаксина и (Б) доза-нормированный показатель C_{24h} серелаксина нанесены в зависимости от количества баллов по шкале Чайлд-Пью у всех пациентов с печеночной недостаточностью по сравнению со здоровыми лицами. Кружки - легкая печеночная недостаточность (n=8); квадратики - умеренная печеночная недостаточность (n=8); ромбы - тяжелая печеночная недостаточность (n=8); треугольники - здоровые (n=24)

личение или снижение), однако клинически значимого тренда не установлено.

Стандартное клинико-лабораторное обследование проводилось на скрининге, непосредственно перед, во время и после инфузии препарата, а также на завершающем визите. У большинства участников имелся хотя бы один результат лабораторных исследований (общий и биохимический анализы крови, коагуляция и анализ мочи), выходящий за пределы нормальных значений. У двух участников зарегистрированы НЯ незначительной выраженности в виде снижения концентрации гемоглобина и гипербилирубинемии, которые были бессимптомными и не были расценены как связанные с исследуемым препаратом. В целом устойчивых и значимых изменений лабораторных параметров безопасности не выявлено.

ТАБЛИЦА 3. Статистический анализ первичных некомпартментных параметров

ФК параметр	Степень печеночной недостаточности	Средние геометрические		Печеночная недостаточность/ здоровые (90% ДИ)
		Печеночная недостаточность (n=8)	Контроль (n=8)	
AUC_{0-48h}, ч×кг×нг/мл/мкг	Легкая	10,1	10,4	0,973 (0,821-1,154)
	Умеренная	10,5	8,9	1,169 (0,942-1,452)
	Тяжелая	9,9	11,3	0,878 (0,667-1,155)
$AUC_{0-\infty}$, ч×кг×нг/мл/мкг	Легкая	10,2	10,5	0,975 (0,822-1,157)
	Умеренная	10,6	9,0	1,175 (0,948-1,457)
	Тяжелая	10,0	11,5	0,877 (0,666-1,154)
C_{24h}, кг×нг/мл/мкг	Легкая	0,383	0,41	0,924 (0,689-1,238)
	Умеренная	0,347	0,34	1,006 (0,665-1,520)
	Тяжелая	0,410	0,43	0,955 (0,753-1,211)

Обсуждение

Серелаксин – инновационный препарат, зарегистрированный в Российской Федерации для лечения ОСН в дополнение кстандартной терапии. У пациентов с ОСН часто наблюдаются нарушения функции печени, которые ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Для оценки возможности использования серелаксина в широкой популяции пациентов с ОСН и определения режима дозирования в особых ситуациях, как неотъемлемая часть программы клинического изучения препарата, были изучены эффекты печеночной недостаточности на ФК, безопасность и переносимость серелаксина.

По данным предыдущих фармакокинетических исследований у здоровых добровольцев и пациентов с СН, получавших серелаксин в виде внутривенной инфузии, максимальная концентрация в сыворотке крови достигалась через 4-6 ч после начала инфузии, площадь под кривой и общий клиренс серелаксина в равновесном состоянии были примерно одинаковыми. Предполагается, что *in vivo* серелаксин распадается с образованием небольших пептидов и аминокислот и утилизируется тем же путем, что и эндогенный релаксин-2 человека [16]. Серелаксин быстро выводится, основным путем его выведения является катаболизм пептидазами и протеазами в разных тканях организма, включая печень и почки [17,18]. Период полувыведения после завершения внутривенного введения составляет от 7 до 15,9 ч, а клиренс серелаксина из сыворотки крови – от 82 до 229 мл/кг/ч [12]. Отсутствуют доказательства взаимодействия препарата с системой цитохрома Р450.

В настоящем исследовании ФК серелаксина у пациентов с различной степенью печеночной недостаточности и у здоровых добровольцев показано сопоставимое распределение параметров ФК у всех участников. Установлено отсутствие очевидных различий между параметрами ФК в группах в зависимости от пола, возраста и массы тела. Не выявлено различий некомпартментных параметров ФК (кроме объема распределения) между группами пациентов с различной степенью печеночной недостаточности, а также между пациентами с печеночной недостаточностью и здоровыми добровольцами.

Серелаксин хорошо переносился. Клинически значимых эпизодов гипотонии не было отмечено ни у пациентов с печеночной недостаточностью, ни у здоровых добровольцев.

Возможным ограничением данного исследования является длительность инфузии. Участники получили 24-часовую инфузию серелаксина, в то время как рекомендуемая длительность введения препарата у больных ОСН составляет 48 ч [9,12]. Однако в данном исследовании серелаксин вводили в терапевтической дозе (30 мкг/кг/сут), а благодаря быстрому клиренсу препарата равновесная концентрация, соответствовавшая терапевтической, была достигнута уже через 12-24 ч после начала инфузии.

Заключение

Печеночная недостаточность не влияет на ФК и профиль безопасности серелаксина. У пациентов с нарушением функции печени при стандартном режиме внутривенной 48-часовой инфузии серелаксина 30 мкг/кг/сут коррекция дозы не требуется.

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность 2013;14(7):380-2.
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Europ Heart J 2012;33:1787–1847.
3. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. J Am Coll Cardiol 2014;63:1123–33.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013;62:e147–e239.
5. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, et al. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine – short version. Eur Heart J 2015;36:1958–66.
6. Cotter G, Milo O, Davison BA. Increased mortality after an acute heart failure episode: new pathophysiological insights from the RELAX-AHF study and beyond. Curr Heart Fail Rep 2014;11(1):19-30.
7. Teichman SL, Unemori E, Dschietzig T, et al. Relaxin, a pleiotropic vasodilator for the treatment of heart failure. Heart Fail Rev 2009;14:321–9.
8. Dschietzig T, Teichman S, Unemori E, et al. Intravenous recombinant human relaxin in compensated heart failure: a safety, tolerability, and pharmacodynamic trial. J Card Fail 2009;15:182–90.
9. Teerlink JR, Metra M, Felker GM, et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. Lancet 2009;373(9673): 1429–39.
10. Teichman SL, Unemori E, Teerlink JR, et al. Relaxin: review of biology and potential role in treating heart failure. Curr Heart Fail Rep 2010;7:75–82.
11. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2013;381:29–39.
12. Серелаксин (Serelaxin): инструкция, применение и формула. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6516.htm.
13. Samsky MD, Patel CB, DeWald TA, et al. Cardiohepatic interactions in heart failure: An overview and clinical implications. J Am Coll Cardiol 2013;61(24): 2397-405.
14. Nikolau M, Parissis J, Yilmaz MB, et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. Eur Heart J 2013; 34:742-9.
15. Poelzl G, Ess M, Mussner-Seeber C, et al. Liver dysfunction in chronic heart failure: prevalence, characteristics and prognostic significance. Eur J Clin Invest 2012;42:53–163.
16. Metra M, Cotter G, Davison BA, et al. Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes. J Am Coll Cardiol 2013;61(2): 196–206.
17. Bennett RG, Heimann DG, Hamel FG. Degradation of relaxin family peptides by insulin-degrading enzyme. Ann N Y Acad Sci 2009;1160:38–41.
18. Cossum PA, Dwyer KA, Roth M, et al. The disposition of a human relaxin (hRlx-2) in pregnant and nonpregnant rats. Pharm Res 1992;9:419–24.

Pharmacokinetics, safety and tolerability of serelaxin in patients with hepatic impairment

Zh.D. Kobalava, S.V. Villevalde, V.V. Tolkacheva, A.E. Solovyeva

Serelaxin is a recombinant human relaxin-2 that is approved in Russia for the treatment of acute heart failure.

Aim. To evaluate the pharmacokinetics (PK) of serelaxin in patients with hepatic impairment.

Material and methods. In this open-label, parallel group study non-compartmental PK parameters of serelaxin and standard safety assessments following a single 24 h intravenous infusion 30 μg/kg/day were compared between patients with mild, moderate or severe hepatic impairment (cirrhosis Child-Pugh class A, B or C) and healthy matched controls.

Results. In all groups the serum concentration of serelaxin increased within the first few hours of infusion, reached steady-state at 12-24 h and then declined following completion of infusion, with a mean terminal half-life of 7-8 h. All PK parameters were comparable between each group of patients with hepatic impairment and healthy controls. No serious adverse events or discontinuations due to adverse events were reported.

Conclusion. The PK and safety profile of serelaxin were not affected by hepatic impairment. No dose adjustment is needed for serelaxin treatment of 48 h infusion in patients with hepatic impairment.

Key words. *Serelaxin, pharmacokinetics, safety, hepatic impairment.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (1), 60-66.

РЕВМАТОЛОГИЯ

Фармакотерапия ревматоидного артрита: российские и международные рекомендации

Е.Л. Насонов

ФГБНУ "НИИР им. В.А. Насоновой"

В обзорной статье рассматриваются актуальные проблемы лечения ревматоидного артрита на основе российских, европейских и американских рекомендаций.

Ключевые слова. *Ревматоидный артрит, лечение, рандомизированные контролируемые исследования, рекомендации.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (1), 67-76.

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [1,2]. В последние годы для лечения РА разработан широкий спектр инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – моноклональных антител и рекомбинантных белков, блокирующих активность "провоспалительных" цитокинов и/или патологическую активацию Т- и В-лимфоцитов, участвующих в развитии иммуновоспалительного процесса при этом заболевании (табл. 1) [3-5]. Применение ГИБП не только позволило существенно улучшить результаты лечения, но и расширить представления о механизмах, лежащих в основе развития и прогрессирования РА. Однако кардинальное улучшение прогноза зависит не только от внедрения инновационных лекарственных средств, но и от совершенствования стратегии фармакотерапии РА с использованием стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в первую очередь метотрексата (МТ) [6,7].

В обобщенном виде современная стратегия ведения пациентов с РА сформулирована в рамках концепции "Лечение до достижения цели" и конкретизирована в первой (2010 г.) [8] и второй (2015 г.) [9] версиях рекомендаций по лечения РА, подготовленных группой экспертов EULAR [10-14]. Эти подходы легли в основу рекомендаций многих национальных ревматологических ассоциаций, в том числе Американской коллегии ревматологов (ACR) [15] и Общероссийской общественной организации "Ассоциация ревматологов России (табл. 2) [16].

Напомним, что общие принципы стратегии "Лечение до достижения цели" при РА включают следующие основные положения [8,9]:

- лечение следует проводить на основании совместного решения пациента и врача-ревматолога;
- основная цель лечения – достижение ремиссии;
- важнейший путь для достижения этой цели – подавление воспаления;
- оценка эффективности лечения с помощью стандартизованных индексов активности заболевания и соответствующий подбор терапии способствуют повышению эффективности терапии РА.

Следует обратить внимание на определенные различия в концепции подготовки материалов экспертами-ревматологами EULAR и России, с одной стороны, и США, с другой. Если эксперты EULAR и России представили рекомендации (*recommendation*) по ведению пациентов с РА, то Американские ревматологи обозначили свои предложения как "руководящие указания, или директивы" (*guideline*). В результате ими были разработаны 32 рекомендации, разделенные на 3 группы: лечение раннего РА (7 рекомендаций), лечение развернутого (*established*) РА (15 рекомендаций) и лечение

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

ТАБЛИЦА 1. Общая характеристика ГИБП, применяемых для лечения РА

Препарат	Характеристика	Механизм действия	Путь введения	Другие зарегистрированные показания
Ингибиторы ФНО-α				
Инфликсимаб (ИНФ)	Химерные мАТ к ФНО-α	Ингибирование связывания ФНО с рецептором	в/в	Болезнь Крона, ЯК, АС, ПсА, бляшечный псориаз
Адалимумаб (АДА)	Человеческие мАТ к ФНО-α		п/к	Болезнь Крона, ЯК, АС, ПсА, ЮИА, бляшечный псориаз
Голимумаб (ГЛМ)	Человеческие мАТ к ФНО-α		п/к	АС, ПсА
Цертолизумаб (ЦЗТ)	Пегилированный Fab` фрагмент гуманизированных мАТ к ФНО-α		п/к	Болезнь Крона
Этанерцепт (ЭТЦ)	Гибридный человеческий ФНО рецептор типа 2, соединенный с Fc фрагментом IgG человека		п/к	ЮИА, ПсА
Другие ГИБП				
Абатацепт (АБЦ)	Гибридный внеклеточный домен CTLA-4 человека, соединенный с CH2 и CH3 доменами IgG1	Ингибирование ко-стимуляции Т клеток	в/в, п/к	ЮИА
Тоцилизумаб (ТЦЗ)	Гуманизированные мАТ к ИЛ-6Р	Блокада сигнализации ИЛ-6	в/в, п/к	Полиартикулярный и сист. ЮИА
Ритуксимаб (РТМ	Химерные мАТ к CD20 антигену В клеток	Истощение В клеток	в/в	АНЦА-ассоциированный васкулит

Примечание: мАТ - моноклональные антитела, ЮИА - ювенильный идиопатический артрит, ПсА - псориатический артрит, ЯК - язвенный колит, АС - анкилозирующий спондилит, ИЛ - интерлейкин, в/в - внутривенно, п/к - подкожно

пациентов с высоким риском коморбидных заболеваний (10 рекомендаций). Выделены 2 уровня рекомендаций: “строгие” (*strong*), которые подразумевают целесообразность назначения соответствующего лечения подавляющему большинству пациентов, и “условные” (*conditional*), которые подчеркивают возможность назначения соответствующей терапии большинству (>50%) пациентам. Следует обратить внимание на методологические аспекты подготовки материалов, связанные с использованием системы GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) [17], которая основана на формулировании вопросов, организованных согласно системы PICO (Population, intervention, comparator and outcomes). Ключевые принципы рекомендаций ACR (2015) следующие:

1. Фокус на наиболее распространенные и типичные клинические ситуации.
2. Лечение РА должны проводить ревматологи.
3. В подавляющем большинстве случаев лечение следует начинать с монотерапии МТ.
4. Лечение следует проводить оптимальными дозами препаратов не менее 3-х месяцев.
5. Следует принимать во внимание стоимость лечения (детальный анализ соотношения эффективность/стоимость не проводился).
6. Обязательна оценка активности болезни и функционального статуса с использованием стандартизованных, валидированных индексов.
7. Если у пациентов достигаются низкая активность или ремиссия, смена терапии остается на усмотрении лечащего врача с учетом мнения пациента.
8. Предпочтение одного препарата перед другим подразумевает, что этот лекарственный препарат следует назначать в первую очередь. Однако это не значит, что другой препарат противопоказан, а его можно использовать в определенных ситуациях.

Новые рекомендации EULAR, ACR и APP укрепили позиции МТ в качестве “золотого стандарта” фармакотерапии РА и ключевого компонента стратегии “Лечение до достижения цели” [18]. Важным достоинством лечения МТ является не только высокая эффективность, но и снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности [19-24], низкая частота инфекционных осложнений [25], поражения легких [26,27] и печени [28], отсутствие (или низкая частота) нежелательных лекарственных взаимодействий МТ и других препаратов, применяемых для лечения РА [29]. МТ потенцирует эффективность ГИБП за счет различных механизмов, в том числе снижая их иммуногенность и улучшая фармакокинетические параметры [30,31]. Более чем у трети пациентов на фоне монотерапии МТ наблюдается стойкое клиническое улучшение, и они не нуждаются в интенсификации терапии [32-36]. Современная тактика применения МТ (быстрая эскалация дозы, прием фолиевой кислоты) и особенно применение подкожного МТ позволяют повысить эффективность терапии на всех стадиях болезни. Лечение МТ следует проводить всем пациентам с ранним РА и, вероятно, пациентам с недифференцированным артритом при высоком риске трансформации болезни в РА. Монотерапия МТ – перспективный подход в отношении поддержания ремиссии, индуцированной комбинированной терапией МТ и ингибиторами ФНО-α и, вероятно, другими ГИБП,

Эти положения получили подтверждение в серии недавних широкомасштабных эпидемиологических исследований и в международных и национальных регистрах. Так, данные Клиники раннего артрита (Лейден) свидетельствуют о том, что наиболее важным фактором достижения стойкой немедикаментозной ремиссии у пациентов с РА являются раннее назначение МТ и строго контролируемая терапия эти препаратом [37]. По данным регистра NOR-DMARD, у

пациентов, получавших как монотерапию МТ, так и комбинированную терапию МТ и ГИБП, наблюдаются достоверное снижение активности РА и нарастание доли пациентов, находящихся в стадии ремиссии [38]. Данные многоцентрового регистра (Япония) свидетельствуют о снижении потребности в протезировании крупных суставов у пациентов, получавших комбинированную терапию МТ и ГИБП, по сравнению с таковой у пациентов, не получавших МТ [39]. Еще в одном исследовании было показано, что у пациентов, получавших комбинированную терапию МТ и адалимумабом (АДА), развитие стойкой ремиссии наблюдалось чаще, а прекращение лечения из-за недостаточной эффективности – реже, чем у больных, получавших монотерапию АДА [40]. Отменять этанерцепт (ЭТЦ) у пациентов, не получавших МТ, также приходилось чаще, чем у больных, получавших комбинированную терапию МТ и ЭТЦ. В рамках программы Medicare (федеральная программа медицинского страхования для населения старше 65 лет в США) установлено, что у пациентов, которым была начата монотерапия ГИБП, вероятность прекращения лечения выше, чем у пациентов, получавших комбинированную терапию МТ и ГИБП [41].

Следует обратить внимание, что согласно Российским рекомендациям (АРР) "при недостаточной эффективности (или плохой переносимости) таблетированной формы МТ до смены терапии стандартными БПВП и назначения ГИБП следует перевести пациентов на парентеральную (подкожную) форму препарата; у пациентов РА с высокой активностью, которым показано назначение высокой дозы МТ (≥15 мг), рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата" [16]. Установлено, что назначение подкожной формы МТ в качестве препарата первого ряда имеет очевидные преимущества перед применением пероральной формы препарата как в отношении эффективности (снижение потребности в интенсификации терапии, более частое достижение ремиссии и низкой активности болезни), так и безопасности (сходная частота нежелательных реакций несмотря на прием более высокой дозы МТ) и позволяет снизить потребность в назначении дорогостоящих ГИБП [42-45]. Фармакологическим обоснованием более высокого клинического эффекта подкожной формы МТ является ее более высокая биодоступность по сравнению с таблетками, особенно при назначении рекомендуемых высоких доз МТ и их быстрой эскалации [46,47]. По данным многоцентрового исследования, в которое были включены пациенты с ранним РА, через год смена терапии потребовалась у 77% пациентов, получавших пероральный МТ, и только у 49% пациентов, которым препарат вводили подкожно. Подкожное применение МТ ассоциировалось с более низким риском неэффективности лечения, снижением индекса DAS28 и тенденцией к нарастанию частоты ремиссии [48]. В другом исследовании более половины пациентов, у которых лечение РА было начато с подкожного введения МТ, продолжали терапию и не нуждались в назначении ГИБП. Частота достижения ремиссии (и низкой активности) при комбинированной терапии МТ и ГИБП была такой же, как при монотерапии подкожной формой МТ [49]. Материалы Первого российского стратегического исследования фармакотерапии РА (РЕМАРКА – Российское исслЕдование МетотрексАта и генно-инженерных биологических препаратов при Раннем аКтивном Артрите) подтверждают обоснованность назначения подкожной формы МТ ("Методжект", МедакГмбХ, Германия) и быстрой эскалации дозы (без предварительного лечения пероральной формой МТ) у пациентов с ранним РА с высокой активностью болезни. Такая терапия позволяла добиться ремиссии (или низкой активности заболевания) почти у половины больных без применения глюкокортикостероидов и ГИБП [50,51].

В целом, рекомендации АРР, касающиеся подкожной формы МТ, находятся в русле современных тенденций в лечении РА, хотя пока не вошли в рекомендации ACR (2015 г.), но рассматриваются в рекомендациях EULAR (2013 г.) и Канадской ассоциации ревматологов [52]. Примечательно, что при оценке ситуации с лечением РА в рамках программы Medicare в США [53] оказалось, что только треть пациентов получают адекватную дозу МТ (>20 мг/нед), а среди пациентов, которым была начата терапия ГИБП, только половина получала эффективную дозу МТ (>20 мг/нед) и только 5% – подкожную форму МТ. Эти данные имеют принципиальное значение в свете материалов американского регистра CORRONA (Consortium of Rheumatology Researchers of North America), в котором продемонстрирована высокая частота прерывания лечения ГИБП (ингибиторы ФНО-α и ГИБП с другим механизмом действия) при РА из-за снижения эффективности терапии [54]. По мнению авторов, это в определенной степени может быть связано с применением неадекватных доз МТ и недостаточно эффективной пероральной, а не подкожной формы МТ. Следует особо подчеркнуть, что по данным Российского регистра ОРЕЛ (РОссийский РЕгистр боЛьных артритом), к достоинствам российской клинической практики следует отнести более частое применение подкожной формы МТ (Методжект), чем в других странах мира [55].

Эффективность монотерапии МТ можно повысить путем проведения короткого курса лечения глюкокортикостероидами (ГК) в низких дозах [56]. Положение о возможности кратковременного применения ГК при раннем РА вошло в рекомендации EULAR и АРР, в то время как эксперты ACR считают обоснованным назначение ГК только пациентам с развернутым РА, у которых недостаточно эффективна комбинированная терапия МТ и ГИБП или наблюдается обострение заболевания. Во всех рекомендациях подчеркивается необходимость назначение минимальной эффективной дозы ГК – ≤7,5 мг/сут в рекомендациях EULAR и АРР и ≤10 мг/сут в рекомендациях ACR. Тем не менее, данные, касающиеся применения ГК при раннем РА, про-

тиворечивы [14]. Нежелательные эффекты препаратов этой группы, а также мнение о том, что применение ГК может ухудшить прогноз у пациентов с РА и даже является причиной увеличения смертности, являются основной причиной отрицательного отношения многих авторитетных ревматологов к терапии ГК [57,58]. Следует однако подчеркнуть, что "токсичность" ГК при РА может быть преувеличена. Недостаточно контролируемое "ревматоидное" воспаление само по себе ассоциируется с прогрессированием остеопороза, резистентности к инсулину, риском инфекционных осложнений и сердечно-сосудистых катастроф [59], которые считают класс-специфическими нежелательными эффектами ГК. Поскольку применение ГИБП (даже на ранней стадии РА) не решает всех проблем фармакотерапии этого заболевания, с точки зрения как эффективности [60], так и безопасности [61], можно полагать, что более широкое применение комбинированной терапии МТ и ГК на ранней стадии позволит улучшить прогноз по крайней мере у некоторых пациентов с РА и добиться существенного снижения "стоимости" болезни за счет уменьшения риска инвалидизации и потребности в назначении дорогостоящих ГИБП и протезировании суставов.

Лечение ГИБП следует начинать в случае невозможности достигнуть ремиссии (через 6 месяцев) или при отсутствии эффекта (через 3 месяца) на фоне лечения МТ или другими стандартными БПВП. Очевидно, что слишком раннее назначение ГИБП неоправданно, поскольку может привести к "перелечиванию" многих пациентов, тем самым способствуя увеличению риска нежелательных явлений и стоимости лечения. Доказано, что пошаговая интенсификация терапии (step-up), предполагающая монотерапию МТ (или комбинированную терапию МТ и другими стандартными БПВП) и назначение ГИБП только при недостаточной эффективности монотерапии МТ, столь же эффективна, как и комбинированная терапия МТ и ГИБП, начиная с дебюта болезни [13]. Данные о возможности улучшения отдаленного прогноза и поддержания ремиссии без применения ГИБП при раннем назначении комбинированной терапии МТ и ГИБП (так называемая "индукционная" терапия) противоречивы [13, 60].

Отсутствие ограничений для применения всех ГИБП, зарегистрированных для лечения РА, мотивируется данными о сходной эффективности и безопасности ингибиторов ФНО-α и ГИБП с другими механизмами действия (табл. 1) [5]. Лечение ГИБП целесообразно проводить в комбинации с МТ. Это положение соответствует рекомендациям EULAR и APP, но расходится с рекомендациями ACR, которые допускают более широкое применение большинства ГИБП в виде монотерапии. Тем не менее, результаты мета-анализа [62] показали, что терапия ГИБП, за исключением тоцилизумаба (ТЗЦ), в комбинации с МТ по эффективности превосходила монотерапию ГИБП. По данным другого мета-анализа [63], все ГИБП, включая ТЦЗ, были более эффективными в комбинации с МТ. При этом риск прерывания комбинированной терапии МТ и ГИБП из-за нежелательных явлений был таким же, как и монотерапии ГИБП. Следует особо подчеркнуть, что по данным исследования FUNCTION у пациентов с ранним РА комбинированная терапия МТ и ТЦЗ (8 мг/кг) была более эффективной, чем монотерапия МТ, в отношении всего спектра клинических, структурных и функциональных нарушений, в то время как другие схемы терапии ТЦЗ по эффективности по крайней мере не уступали монотерапии МТ [64]. Таким образом, при невозможности проводить лечение МТ препаратом "выбора" для монотерапии, является ТЦЗ, но не другие ГИБП.

В новых рекомендациях APP ритуксимаб (РТМ) рассматривается как ГИБП "первой линии", хотя официально этот препарат зарегистрирован только для лечения пациентов, резистентных к терапии ингибиторами ФНО-α. Имеются многочисленные данные, в том числе полученные в России [5], которые свидетельствуют о сходной эффективности РТМ и других ГИБП у пациентов с ранним и развернутым РА. Применение РТМ может быть особенно оправданным у пациентов, имеющих ограничения для назначения ингибиторов ФНО-α, например, при наличии лимфомы и других злокачественных новообразований и демиелинизирующих заболеваний ЦНС в анамнезе или повышенного риска реактивации латентной туберкулезной инфекции. Кроме того, РТМ – это самый недорогой из применяемых в ревматологии ГИБП, особенно при использовании низкой дозы препарата, которая не уступает по эффективности стандартной дозе [65].

Согласно рекомендациям EULAR, APP и ACR, при неэффективности БПВП и ГИБП следует рассмотреть возможность назначения ингибитора JAK-киназы тофацитиниба (ТОФА) – первого "таргетного" синтетического препарата для перорального приема, специально разработанного для лечения РА [66,67]. В настоящее время ТОФА зарегистрирован в США, Японии, Швейцарии и России, но пока не получил одобрения Европейского агентства по лекарствам. Основными проблемами являются безопасность, стоимость и небольшой опыт длительного применения ТОФА в реальной клинической практике. Хотя по данным мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований, частота нежелательных реакций на фоне лечения ТОФА была такой же, как при лечении ГИБП [67], обращало на себя внимание увеличение риска тяжелых инфекций (включая туберкулез и оппортунистические инфекции), а герпетическая инфекция встречалась чаще, чем при применении ингибиторов ФНО-α [68,69]. Учитывая доступность широкого спектра ГИБП с доказанными эффективностью и безопасностью, а также высокую стоимость терапии, в настоящее время рекомендуется применять ТОФА как препарат "третьей" линии при недостаточной эффективности стандартных БПВП и ГИБП.

Следует напомнить, что согласно рекомендациям

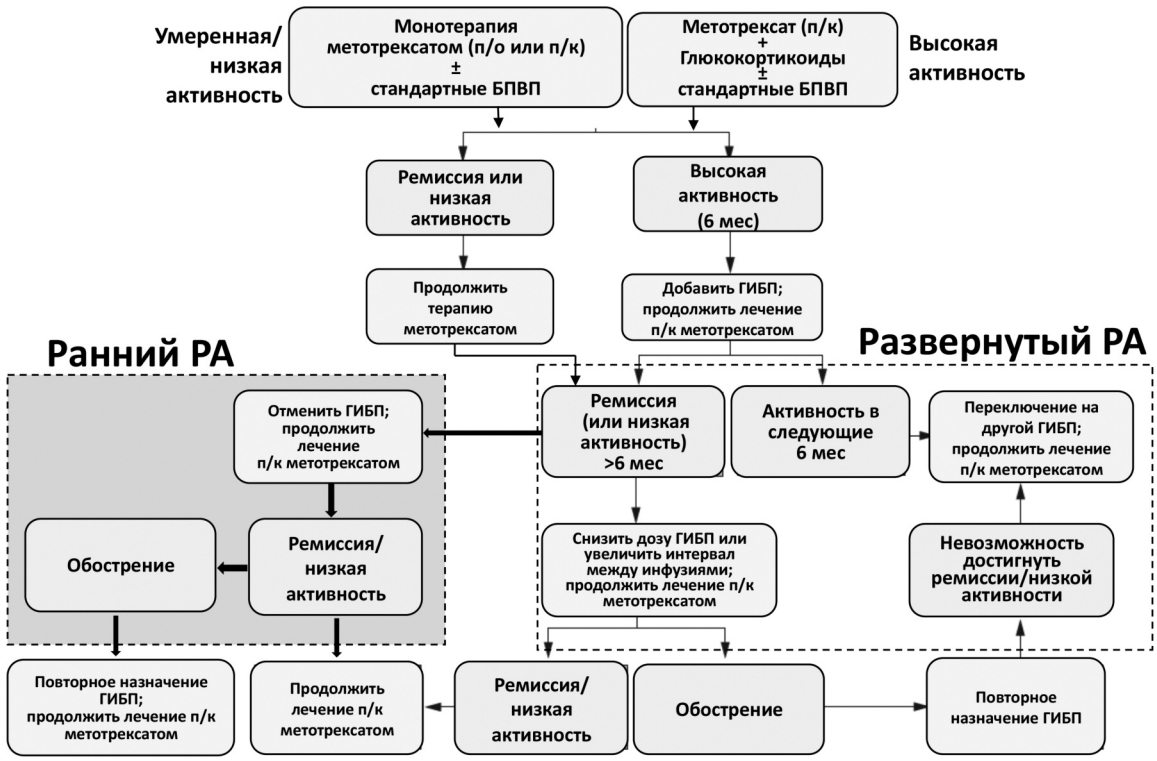

Рис. 1. Лечение ревматоидного артрита [60 в модификации]

EULAR, APP и ACR в случае достижения стойкой ремиссии возможны постепенное тщательно контролируемое снижение дозы или отмена ГИБП. Оптимизация терапии при достижении ремиссии РА рассматривается как одно из важнейших направлений лечения заболевания [60]. Данные недавно опубликованных обзоров и мета-анализов свидетельствуют о возможности сохранения ремиссии на фоне монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ и ГИБП в более низких по сравнению с рекомендуемыми дозах [70-80].

Анализ результатов клинических исследований позволяет представить модифицированный алгоритм ведения пациентов с РА [60], наиболее важным положением которого является возможность монотерапии подкожной формой МТ для поддержания ремиссии (рис. 1).

Несомненное клиническое значение имеют рекомендации ACR, касающиеся ведения пациентов с некоторыми сопутствующими заболеваниями (инфекции, вызванные вирусами гепатита В и С, сердечная недостаточность, злокачественные новообразования). Однако уровень их доказательности не высок, а многие проблемы безопасного лечения пациентов с коморбидными заболеваниями, в первую очередь с сердечно-сосудистыми, требуют дальнейшего изучения [81-83].

В заключение необходимо выделить основные нерешенные проблемы фармакотерапии РА, которые должны привлечь внимание ревматологического сообщества:

- роль ГК (с учетом механизмов действия, длительности терапии, “циркадных” ритмов и др.) в комплексном лечении РА;
- перспективы “индукционной” терапии с использованием не только ингибиторов ФНО-α, но и ГИБП с другим механизмом действия;
- место ТОФА в комплексном лечении РА в рамках стратегии “Лечение до достижения цели”, эффективность ГИБП при резистентности к ТОФА и эффективность ТОФА при резистентности к абатацепту, РТМ и ТЦЗ;
- тактика снижения дозы ГИБП и предикторы стойкой ремиссии после отмены ГИБП и стандартных БПВП;
- значение лабораторных биомаркеров и инструментальных методов исследования (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография) в прогнозировании эффективности МТ и ГИБП;
- роль иммуногенности ГИБП и значение фармакокинетических и фармакодинамических исследований ГИБП с целью повышения эффективности и безопасности терапии.

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В книге “Ревматология. Национальное руководство” под ред. Е.Л.Насонова, В.А. Насоновой. “ГЭОТАР-Медиа” Москва, 2008, 290-331.
2. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2012;365:2205-19.
3. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet 2007;370:1861-71.
4. Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease, 2011. Ann Rheum Dis 2012;71 (Suppl. II):i2-i45.
5. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Под ред. Е.Л. Насонова. Москва, ИМА-ПРЕСС, 2013.
6. Sokka T, Pincus T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent.

ТАБЛИЦА 2. Российские и международные рекомендации по лечению РА

Ассоциация ревматологов России, 2014 [16]

Рекомендация 1. Основная цель фармакотерапии РА – достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания (A), снижение риска коморбидных заболеваний, ухудшающих качество жизни пациентов и прогноз заболевания (C)

Рекомендация 2. Лечение пациентов должно проводиться врачами-ревматологами (в виде исключения врачами общей практики, но при консультативной поддержке врача-ревматолога) с привлечением специалистов других специальностей (ортопеды, физиотерапевты, кардиологи, невропатологи, психологи и др.) и основываться на тесном взаимодействии врача и пациента (C)

Рекомендация 3. Следует рекомендовать пациентам избегать факторов, которые могут провоцировать обострение (интеркуррентные инфекции, стресс и др.), физические упражнения, отказ от курения, поддержание нормальной массы тела, гигиену полости рта (C)

Рекомендация 4. Лечение РА основано на рациональном применении медикаментозной терапии, включающей нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (ГК), БПВП и ГИБП (A)

Рекомендация 5. Для уменьшения болей в суставах применяют НПВП, которые дают удовлетворительный анальгетический эффект (A)

Рекомендация 6. Терапия БПВП должна проводиться всем пациентам с РА (включая пациентов с высокой вероятностью РА) и назначаться как можно раньше, не позднее чем через 3-6 мес от момента появления симптомов поражения суставов (B)

Рекомендация 7. Следует тщательно контролировать эффективность терапии (каждые 1-3 мес) и модифицировать план лечения в зависимости от активности РА (A); оценка эффективности терапии должна основываться на стандартизованных индексах, включающих клинико-лабораторные признаки воспаления суставов, функциональное состояние и трудоспособность пациентов; прогрессирование деструкции следует оценивать каждые 6-12 мес при раннем РА и каждые 12 мес при развернутом РА и принимать во внимание при выборе терапии независимо от ее клинической эффективности (B/C)

Рекомендация 8. МТ – это препарат первой линии, который следует назначать всем пациентам с диагнозом РА (A) и недифференцированным артритом при высокой вероятности развития РА (C)

Рекомендация 9. Перед назначением МТ следует оценить факторы риска нежелательных явлений (прием алкоголя, ожирение, нарушение функции почек), определить лабораторные параметры (АСТ, АЛТ, альбумин, общий анализ крови, креатинин, глюкоза, липиды, тест на беременность), маркеры вирусных инфекций (ВИЧ, гепатит B/C), провести рентгенографию грудной клетки (C); следует информировать пациентов о достоинствах терапии и возможных нежелательных реакциях (B)

Рекомендация 10. Назначение МТ должно быть индивидуализированным. При отсутствии противопоказаний (пожилой возраст, нарушение функции почек, печени, гематологические нарушения и др.) лечение МТ следует начинать с дозы 10-15 мг/нед с быстрым ее увеличением (по 2,5-5 мг каждые 2-4 недели) до 25-30 мг/нед в зависимости от эффективности и переносимости (B)

Рекомендация 11. На фоне лечения МТ обязателен прием не менее 5-10 мг фолиевой кислоты в неделю (не ранее чем через 24 ч после приема МТ) (A)

Рекомендация 12. В начале лечения или при увеличении дозы МТ определение АЛТ/АСТ, креатинина, общий анализ крови необходимо проводить каждые 1-1,5 мес до достижения стабильной дозы МТ, затем – каждые 3 мес; клиническую оценку нежелательных реакций следует проводить во время каждого визита пациентов (C)

Рекомендации 13. При недостаточной эффективности (или плохой переносимости) таблетированной формы МТ, до смены терапии БПВП и назначения ГИБП, следует перевести пациентов на парентеральную (подкожную) форму препарата (B); у пациентов с РА с высокой активностью, которым показано назначение высокой дозы МТ (⩾15 мг/нед), рекомендуется начинать лечение с подкожной формы препарата (C).

Рекомендация 14. При наличии противопоказаний для назначения МТ или плохой переносимости препарата следует назначить лефлуномид (ЛЕФ) или сульфасалазин (B); применение гидроксихлорохина рекомендуется только как компонента комбинированной терапии с МТ (B)

Рекомендация 15. ГК при РА должны назначаться ревматологами. Лечение ГК (низкие/средние дозы) в комбинации с МТ и другими БПВП рекомендуется продолжать в течение времени, необходимого для развития эффекта БПВП (bridge-терапия), при обострении заболевания или, как исключение, в виде монотерапии при невозможности назначения БПВП и ГИБП. Прием ГК сопровождается развитием нежелательных реакции, требующих тщательного мониторинга (A); ГК следует отменить как можно быстрее (желательно не позже, чем через 6 мес от начала терапии)

Рекомендация 16. У пациентов с ранним активным РА, имеющих факторы риска неблагоприятного прогноза и резистентности к монотерапии МТ, целесообразно назначение комбинированной терапии МТ и другими стандартными БПВП (±ГК) (A)

Рекомендация 17. При недостаточной эффективности или плохой переносимости МТ (включая подкожную форму препарата) или комбинированной терапии МТ и стандартными БПВП следует назначить ГИБП (A); до назначения ГИБП стандартные БПВП (включая подкожную форму МТ) должны применяться в адекватных дозах в течение ⩾3 мес; лечение ГИБП следует начинать с ингибиторов ФНО-α при отсутствии особых показаний для назначения ГИБП с другим механизмом действия (D)

Рекомендация 18. Для увеличения эффективности терапии лечение ГИБП целесообразно проводить в комбинации с МТ (A)

Рекомендация 19. При плохой переносимости стандартных БПВП (включая МТ в подкожной форме) возможны монотерапия ГИБП или комбинированная терапия ГИБП и другими стандартными БПВП (B); препаратом выбора при монотерапии ГИБП является ТЦЗ (B)

Рекомендация 20. При недостаточной эффективности первого ингибитора ФНО-α следует назначить ГИБП с другим механизмом действия (АБЦ, РТМ, ТЦЗ) (A), другой ингибитор ФНО-α (B) или ТОФА (B); пациентам, не получавшим МТ, следует назначить оптимальную дозу этого препарата (C)

Рекомендация 21. РТМ целесообразно назначать в качестве первого ГИБП пациентам с РА, серопозитивным по РФ и/или АЦБ, имеющим другие клинические (ревматоидный васкулит, синдром Шегрена и др.) и/или лабораторные (антинуклеарный фактор) проявления аутоиммунной патологии или противопоказания для назначения ингибиторов ФНО-α (злокачественные новообразования, риск реактивации латентной туберкулезной инфекции, демиелинизирующие заболевания ЦНС и др.); для поддержания эффекта необходимо проведение повторных курсов РТМ (возможно в низких дозах) не ранее чем через 6 месяцев после предыдущего курса (B)

Рекомендация 22. В случае стойкой ремиссии возможны постепенное контролируемое снижение дозы или отмена ГИБП (B/C).

Рекомендация 23. При достижении длительной стойкой ремиссии (не менее 12 мес) после прекращения лечения ГК и ГИБП целесообразно обсудить возможность снижения дозы или отмены стандартных БПВП (D).

Рекомендация 24. При выборе терапии необходимо учитывать характер сопутствующих (коморбидных) заболеваний и безопасность терапии (D)

ТАБЛИЦА 2. Российские и международные рекомендации по лечению РА (продолжение)

EULAR, 2013 [11]

Рекомендация 1. После постановки диагноза РА лечение с использованием БПВП следует начинать как можно раньше (А)

Рекомендация 2. Во всех случаях лечение должно быть направлено на достижение ремиссии или низкой активности (А)

Рекомендация 3. У пациентов с активным РА мониторинг эффективности терапии следует проводить часто (каждые 1-3 мес); если через 3 мес не наблюдается улучшения или через 6 мес не достигнута цель лечения (ремиссия/низкая активность), терапию следует модифицировать (В)

Рекомендация 4. МТ следует рассматривать как основной компонент стратегии первой линии лечения активного РА (А)

Рекомендация 5. При наличии противопоказаний для применения МТ (или ранней непереносимости) в качестве компонента стратегии первой линии следует рассматривать лефлуномид (ЛЕФ) или сульфасалазин (А).

Рекомендация 6. У пациентов, не получавших БПВП, независимо от назначения ГК следует проводить монотерапию или комбинированную терапию стандартными БПВП (А)

Рекомендация 7. В качестве компонента лечения в течение первых 6 мес болезни возможно применение низких доз ГК (в комбинации с одним или несколькими БПВП) (А)

Рекомендация 8. Если при применении стратегии первой линии цель лечения не достигнута, при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза следует использовать другую стратегию лечения стандартными БПВП, а при наличии факторов неблагоприятного прогноза следует рассмотреть возможность назначения ГИБП (D)

Рекомендация 9. При недостаточной эффективности МТ и/или других БПВП (±ГК) следует рассмотреть возможность назначения ГИБП (ингибиторы ФНО-α , АБЦ, ТЦЗ, и, при особых показаниях, РТМ) (А)

Рекомендация 10. При недостаточной эффективности первого ГИБП следует назначить другой ГИБП; в случае неэффективности первого ингибитора ФНО-α можно назначить другой ингибитор ФНО-α или ГИБП с другим механизмом действия (А)

Рекомендация 11. При неэффективности ГИБП следует рассмотреть возможность назначения ТОФА (A/D).

Рекомендация 12. У пациентов, находящихся в состоянии ремиссии после отмены ГК, следует рассмотреть прекращение лечения ГИБП, особенно если они применялись в комбинации с БПВП (В)

Рекомендация 13. В случае достижения длительной стойкой ремиссии целесообразно снижение дозы стандартных БПВП на основе согласованного решения пациента и врача (С)

Рекомендация 14. При подборе терапии необходимо учитывать не только активность заболевания, но и прогрессирование деструкции суставов, наличие сопутствующих заболеваний и безопасность терапии (С)

ACR, 2015 [15]

Ранний РА

Рекомендация 1. Независимо от активности заболевания, следует использовать стратегию “Лечение до достижения цели” (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – строгая)

Рекомендация 2. Если активность заболевания низкая, а пациент не принимал БПВП:

- Монотерапия БПВП (в первую очередь МТ), а не комбинированная терапия с другим БПВП (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – строгая)
- Монотерапия БПВП (в первую очередь МТ), а не комбинированная терапия тремя БПВП (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – строгая)

Рекомендация 3. Если активность заболевания умеренная или высокая, а пациент не принимал БПВП:

- Монотерапия БПВП (в первую очередь МТ), а не комбинированная терапия двумя БПВП (уровень доказательности – умеренный; сила рекомендации – условная)
- Монотерапия БПВП (в первую очередь МТ), а не комбинированная терапия тремя БПВП (уровень доказательности – высокий; сила рекомендации – условная)

Рекомендация 4. Если активность заболевания остается умеренной или высокой несмотря на монотерапию БПВП (±ГК), назначить комбинированную терапию БПВП или комбинированную терапию БПВП и ингибитором ФНО-α или ГИБП с другим механизмом действия, а не продолжать монотерапию БПВП (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – строгая)

Рекомендация 5. Если активность заболевания остается умеренной или высокой несмотря на монотерапию БПВП:

- Предпочтительно назначить монотерапию ингибиторами ФНО-α, а не ТОФА (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – условная)
- Проводить комбинированную терапию МТ и ингибиторами ФНО-α, а не комбинированную терапию МТ и ТОФА (уровень доказательности – высокий; сила рекомендации – условная)

Рекомендация 6. Если активность остается умеренной или высокой несмотря на применение БПВП или ГИБП, добавить низкие дозы ГК (уровень доказательности – низкий/умеренный; сила рекомендации – условная)

Рекомендация 7. Если развивается обострение заболевания, добавить низкие дозы ГК в максимально возможно низкой дозе и в течение максимально возможно короткого времени (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)

Развернутый РА

Рекомендация 8 (1). Независимо от активности заболевания следует использовать стратегию “Лечение до достижения цели” (уровень доказательности – умеренный; сила рекомендации – строгая)

Рекомендация 9 (2). Если активность заболевания низкая, а пациент не принимал БПВП, рекомендуется монотерапия БПВП (в первую очередь МТ), а не ингибиторами ФНО-α (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – строгая)

Рекомендация 10 (3). Если активность умеренная или высокая, а пациент не принимал БПВП:

- Предпочтительней использовать монотерапию МТ, а не ТОФА (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – условная)
- Предпочтительней использовать монотерапию МТ, а не комбинированную терапию БПВП (уровень доказательности – умеренный; сила рекомендации – условная)

ТАБЛИЦА 2. Российские и международные рекомендации по лечению РА (продолжение)

Рекомендация 11 (4). Если активность остается умеренной или высокой несмотря на монотерапию МТ, назначить комбинированную терапию БПВП или добавить ингибитор ФНО-α или ГИБП с другим механизмом действия или ТОФА, а не продолжать монотерапию МТ (уровень доказательности – очень низкий/низкая/умеренный; сила рекомендации – строгая)

Рекомендация 12 (5). Если активность остается умеренной или высокой несмотря на применение ингибиторов ФНО-α, а пациент не получает БПВП, назначить один БПВП (МТ) или комбинированную терапию двумя БПВП (МТ+сульфасалазин), а не продолжать монотерапию ингибиторами ФНО-α (уровень доказательности – высокий; сила рекомендации – строгая)

Рекомендация 13 (6). Если активность остается умеренной или высокой несмотря на монотерапию ингибиторами ФНО-α:

- Использовать ГИБП с другим механизмом действия (±МТ), а не другой ингибитор ФНО-α (уровень доказательности – очень низкий/низкий; сила рекомендации – условная)
- Использовать ГИБП с другим механизмом действия (±МТ), а не ТОФА (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)

Рекомендация 14 (7). Если активность остается умеренной или высокой несмотря на монотерапию ингибиторами ФНО-α, использовать ГИБП с другим механизмом действия (±МТ), а не ТОФА (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)

Рекомендация 15 (8). Если активность остается умеренной или высокой несмотря на применение двух и более ингибиторов ФНО-α, использовать ГИБП с другим механизмом действия (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)

Рекомендация 16 (9) Если активность остается умеренной или высокой несмотря на применение двух и более ингибиторов ФНО-α, использовать ТОФА, если применение ГИБП с другим механизмом действия по тем или иным причинам невозможно (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – условная)

Рекомендация 17 (10). Если активность остается умеренной или высокой несмотря на применение по крайней мере одного ингибитора ФНО-α и одного ГИБП с другим механизмом действия, вначале назначить ГИБП с другими механизмом действия, а не ТОФА (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная). Если активность остается умеренной или высокой, назначить ТОФА, а не другой ингибитор ФНО-α (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)

Рекомендация 18 (11). Если активность остается умеренной или высокой несмотря на применение БПВП, ингибиторов ФНО-α и ГИБП с другим механизмом действия, назначить низкие дозы ГК (уровень доказательности – умеренный/высокий; сила рекомендации – условная)

Рекомендация 19 (12). При развитии обострения на фоне приема БПВП, ингибиторов ФНО-α и ГИБП с другими механизмом действия добавить к лечению ГК в максимально возможной низкой дозе и в течение максимально возможного короткого времени (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)

Рекомендация 20 (13). Если у пациента достигнута ремиссия:

- Постепенно снизить дозу БПВП (уровень доказательности – низкий; сила рекомендации – условная)
- Постепенно снизить дозу ГИБП и ТОФА (уровень доказательности – низкий/умеренный; сила рекомендации – условная)

Рекомендация 21 (14). Если сохраняется низкая активность:

- Продолжить лечение БПВП (уровень доказательности – умеренный; сила рекомендации – строгая)
- Продолжить лечения ингибиторами ФНО-α, ГИБП с другими механизмами действия или ТОФА, а не прерывать лечение (уровень доказательности – очень низкий/умеренный/высокий/очень высокий; сила рекомендации – строгая)

Рекомендация 22 (15). Если пациент находится в ремиссии, не отменять сразу все препараты (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – строгая)

Застойная сердечная недостаточность

Рекомендация 23 (16). У пациентов с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) предпочтительней использовать комбинированную терапию БПВП или ГИБП с другим механизмом действия или ТОФА, а не ингибиторы ФНО-α (уровень доказательности – очень низкий/низкий/умеренный; сила рекомендации – условная). При декомпенсации ЗСН у пациентов, получавших ингибиторы ФНО-α, предпочтительней использовать комбинированную терапию БПВП или ГИБП с другим механизмом действия или ТОФА, а не другой ингибитор ФНО-α (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)

Вирусный гепатит

Рекомендация 24 (17). У пациентов с HBV-инфекцией, получавших противовирусную терапию, те же рекомендации, что и у пациентов без вирусной инфекции (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – строгая)

Рекомендация 25 (18). У пациентов с HCV-инфекцией, получавших противовирусную терапию, те же рекомендации, что и у пациентов без вирусной инфекции (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная). У пациентов с HCV-инфекцией, не получавших противовирусную терапию, рекомендуется использовать БПВП, а не ингибиторы ФНО-α (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная)

Злокачественные опухоли

Рекомендация 26 (19). У пациентов с нелеченным раком кожи (меланома и др.) следует использовать БПВП, а не ГИБП или ТОФА (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная).

Рекомендация 27 (20). У пациентов, получавших ранее фармакотерапию по поводу лимфопролиферативных заболеваний, следует использовать РТМ, а не ингибиторы ФНО-α (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – строгая).

Рекомендация 28 (21). У пациентов, получавших ранее фармакотерапию по поводу лимфопролиферативных заболеваний, следует использовать комбинированную терапию БПВП или АБЦ или ТЦЗ, а не ингибиторы ФНО-α (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная).

Рекомендация 29 (22). У пациентов, получавших ранее фармакотерапию по поводу солидных опухолей, те же рекомендации, что и у пациентов без этой патологии в прошлом (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная).

Тяжелые инфекции в анамнезе

Рекомендация 30 (22). У пациентов с тяжелыми инфекциями в анамнезе рекомендуется использовать БПВП или АБЦ, а не ингибиторы ФНО-α (уровень доказательности – очень низкий; сила рекомендации – условная).

Lancet 2009;374:430-2.
7. Pincus T, Kathryn A, Gibson MD, Castrejon I. Update on methotrexate as the anchor drug for rheumatoid arthritis. Bull Hosp Joint Dis 2013;71(Suppl. 1):S9-19.
8. Smolen JS, Aletaha D, Bijsma JWJ et al. For the T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum. Dis 2010;69:631-7.
9. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update the recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 2016;75:305.
10. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2010;69:964-75.
11. Smolen JS, Landewe R., Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis 2014;73:492-509.
12. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита − 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология 2013;51:609-22.
13. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013): место метотрексата. Научно-практическая ревматология 2014;52:8-26.
14. Насонов Е.Л. Новые рекомендации по лечению ревматоидного артрита (EULAR, 2013) − место глюкокортикоидов. Научно-практическая ревматология 2025;53:238-50.
15. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2016;68:1-26.
16. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации "Ассоциация ревматологов России" − 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология 2014;52:477-94.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2 Framing the question and deciding on important outcome. J Clin Epidemiol 2011;64:395-400.
18. Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите − 2015: новые факты и идеи. Научно-практическая ревматология 2015;53:421-33.
19. Попкова Т.В., Герасимова Е.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Метотрексат и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. Научно-практическая ревматология 2012;6:70-9.
20. Popkova TV, Novikova DS, Gasparyan AY, Nasonov EL. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. Curr Med Chem 2015;22:1903-10.
21. Wasco MCM, Dasgupta A, Hubert H, Fries JF, Ward MM. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2013;65:334-42.
22. Micha R, Imamura F, von Ballmoos MV, et al. Systemic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. Am J Cardiol 2011;108: 1362-70.
23. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, et al. The effects of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature review. Rheumatology 2010;49:295-307.
24. Roubille C, Richer V, Startino T, et al. The effect of tumor necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal antiinflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis 2015;74:480-9.
25. McLean-Tooke A, Aldridge C, Waugh A, et al. Methotrexate, rheumatoid arthritis and infection risk − what is the evidence? Rheumatology 2009;48:867-71.
26. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis − a meta-analysis of randomized controlled trials. Arthritis Rheum 2014;66:803-12.
27. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systemic literature review and mata-analysis of randomized controlled trials. BMJ 2015;350:h1269.
28. Conway R, Low C, Coughlan RJ et al. Risk of liver injury among methotrexate users: a meta-analysis of randomized controlled trials. Semin Arthritis Rheum 2015, on line.
29. Bourre-Tessier J, Haraou B. Methotrexate drug interactions in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review. J Rheumatology 2010;37:1416-21.
30. Jani M, Barton A, Warren RB, et al. The role of DMARDs in reducing the immunogenicity of TNF inhibitors in chronic inflammatory diseases. Rheumatology (Oxford) 2014;53:213−22.
31. Garces S, Demengeot J, Elizabeth Benito-Garcia E. Extended report: The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. Ann Rheum Dis 2013; 72:1947-55.
32. Moreland LW, O`Dell JR, Paulus H, et al. TEAR: treatment of early aggressive RA; A randomized, double-blind, 2-year trial comparing immediate triple DMARD versus MTX plus etanercept to step-up from initial MTX monotherapy. Arthritis Rheum 2012;64:2824-35.
33. O`Dell JR, Curtis JR, Mikuls TR, Cofield SS, Bridges SL, Ranganath VK, Moreland LW, for the TEAR trial investigators. Validation of the methotrexate-first strategy in patients with early, poor-prognosis rheumatoid arthritis. Results from a two-year randomized, double-blind trial. Arthritis Rheum 2013;65:1985-94.
34. O`Dell, JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al, for the CSP 551 RACAT investigators. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. New Engl J Med 2013;369:307-18.
35. van Vollenhoven RF, Geborek P, Forslind K, et al. Conventional combination treatment versus biological treatment in methotrexate-refractory early rheumatoid arthritis: 2 year follow-up of the randomized, non-blinded, parallel-group Swefot trial. Lancet 2012;379:1712−20.
36. Rezaei H, Saevarsdottir S, Forslind K, et al. The early rheumatoid arthritis patients with a good initial response to methotrexate have excellent 2-year clinical outcomes, but radiological progression is not fully prevented: data from the methotrexate responder's population in the SWEFOT trial. Ann Rheum Dis 2012;71:186-91.
37. Agenova S, Steenberg HW, van Nies JAB, et al. Disease-modifying antirheumatic drug-free sustained remission in rheumatoid arthritis: an increasingly achievable outcome with subsidence of disease symptoms. Ann Rheum Dis 2015 doi:10.1136/annrheumdis-2014-207080.
38. Aga A-B, Lie E, Uhling T, et al. Time trends in disease activity, response and remission reates in rheumatoid arthritis during the past decade: results from the NOR-DMARD study 2000-2010. Ann Rheum Dis 2015;74:381-8.
39. Asai S, Kojima T, Oguchi T, et al. Effects of concomitant methotrexate on large joint replacement in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a multicenter retrospective cohort study in Japan. Arthritis Care Res 2015; DOI:10.1002/acr.22596.
40. L`Ami M, Kneepkens E, Krieckaert C, et al. The effect of methotrexate in treatment with adalimumab and etanercept in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2015;74 (suppl2):708.
41. Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Impact of biologic agents with and without concomitant methotrexate and at reduced doses in older rheumatoid arthritis patients. Arthritis Care Res 2015;67:624-32.
42. Насонов Е.Л. Лечение ревматоидного артрита 2012: место метотрексата. Научно-практическая ревматология 2012;51(приложение):1-24.
43. Yazici Y, Bata Y. Parenteral methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. Bull Hosp Joint Dis, 2013;71(Supp. 1):S46-8.
44. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, et al. Methotrexate in rheumatoid arthritis: optimizing therapy among different formulations. Current and emerging paradigms. Clin Ther 2014;36:427-35.
45. Li D, Yang Z, Kang P, Xie X. Subcutaneous administration of methotrexate at high doses makes a better performance in the treatment of rheumatoid arthritis compared with oral administration of methotrexate: A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum 2015:S0049-0172(15)00282-6.
46. Stamp LK, Barclay ML, O'Donnell JL, Zhang M, Drake J, Frampton C, Chapman PT. Effects of changing from oral to subcutaneous methotrexate on red blood cell methotrexate polyglutamate concentrations and disease activity in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2011;38:2540-7.
47. Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomized, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at dose ⩾15 mg may be overcome with subcutaneous administration. Ann Rheum Dis 2014;73:1549-51.
48. Hazlewood GS, Thprne JC, Pope JE, et al. The comparative effectiveness of oral versus subcutaneous methotrexate for the treatment of early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2015;DOI:10.1136/annrheumdis-2014-206504.
49. Muller RB, von Kempis J, Haile ER, Schiff MH. Effectiveness, tolerability, and safety of subcutaneous methotrexate in early rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of real-word data from the St. Gallen cohort. Semin Arthritis Rheum 2015;45(1):28-34.
50. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Муравьев Ю.В. и др. Первое российские стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология 2013;51:117-25.
51. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л., Демидова Н.В. и др. Первое российские стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев. Научно-практическая ревматология 2014;52:607-14.
52. Bykerk VP, Akhavan P, Hazlewood GS, et al. Canadian Rheumatology Association recommendations for pharmacological management of rheumatoid arthritis with traditional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. J Rheumatol 2012;39:1559-82.
53. Curtis JR, Zhang J, Xie F, et al. Use of oral and subcutaneous methotrexate in rheumatoid arthritis patients in the United States. Arthritis Care Res (Hoboken) 2014;66(11):1604-11.
54. Strand V, Williams S, Miller PSJ, et al. Discontinuation of biologic therapy in rheumatoid arthritis (RA): analysis from the Consortium of Rheumatology Researchers of North America (CORRONA) database. Ann Rheum Dis 2013; 72(Suppl3):71(P0064).
55. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Сатыбалдыев А.М. и др. Ревматоидный артрит в Российской Федерации по данным Российского регистра больных артритом (сообщение I). Научно-практическая ревматология 2015;53:472-84.
56. Gaujoux-Viala C, Mitrovic S, Barnetche T, Schaeverbeke T, Gossec L. Efficacy of glucocorticoids for early rheumatoid arthritis (RA): a meta-analysis of randomized controlled trials. Ann Rheum Dis 2014;73(suppl 2).
57. Caplan L, Wolfe F, Russel AS et al. Corticosteroids use in rheumatoid arthritis: prevalence, predictors, correlates, and outcome. J Rheumatology 2007;34: 696-706.
58. Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита (2013): использование глюкокортикоидов. Современная ревматология 2014; 2:28-34.
59. Skeoch S, Bruce IN. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: is it all about inflammation? Nat Rev Rheumatol 2015;11(7):390-400.
60. Smolen JS, Aletaha D. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: straregies, opportunities and challenges. Nat Rev Rheumatol 2015;11(5):276-89.
61. Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. Nar Rev Rheumatol 2014;10:612-27.
62. Buckley F, Finckh A, Huizinga TWJ, et al. Comparative efficacy of novel DMARDs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to conventional DMARDs: a network meta-analysis J Man Care Spec Pharm 2015;21:409-23.
63. Jorgensen TS, Tarp S, Furst DE, et al. Added-value of combining methotrexate with a biological agent compared to biological monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. Ann Rheum Dis 2015;74(Suppl 2):239.
64. Burmester GR, Rigby W, van Vollenhoven R, et al. Tocilizumab in early progres-

sive rheumatoid arthritis: FUNCTION, a randomised controlled trial. Ann Rheum Dis 2015 Oct 28. pii: annrheumdis-2015-207628.
65. Bredermeier M, de Oliveira FK, Rocha CM. Low-versus high-dose rituximab for rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. Arthritis Care Res 2014;66:228-35.
66. Насонов Е.Л. Новые подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита: тофацитиниб. Научно-практическая ревматология 2014;52(20):209-21.
67. Charles-Schoeman C, Burmester G, Nash P, et al. Extended report: Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2015, doi:10.1136/annrheumdis-2014-207178.
68. Winthrop KL, Park S-H, Gul A, et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2015, doi:10.1136/annrheumdis-2015-207319
69. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2014;66:2675-84.
70. Tanaka Y, Hirata S. Is it possible to withdraw biologics from therapy in rheumatoid arthritis? Clin Ther 2013, October 24. doi.org./10/1016/j.clinther.2013.10.008.
71. Navaro-Millan I, Sattui SE, Curtis JR. Systemic review of tumor necrosis factor inhibitor discontinuation studies in rheumatoid arthritis. Clin Ther 2013;35:1850-61.
72. Yoshida K, Sung Y-K, Kavanauhg A, et al. Biologic discontinuation studies: a systemic review of methods. Ann Rheum Dis 2013, doi:10.1136/annrheumdis-2013-203302.
73. Kavanaugh A, Fleischmann RM, Emery P, et al. Clinical, functional and radiographic consequences of achieving stable low disease activity and remission with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone in early rheumatoid arthritis: 26-week results from the randomised, controlled OPTIMA study. Ann Rheum Dis 2013;72:64–71.
74. Smolen JS, Emery P, Fleischman R, van Vollenhoven R, Pavelka K, Durez P, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basic of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomized controlled OPTIMA trial. Lancet 2014;383:321–32.
75. Kavanaugh A, Emery P, Fleischmann R, et al. Withdrawal of adalimumab in early rheumatoid arthritis patients who attained stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate: results of a phase 4, double-blind, placebo-controlled trial. Rheumatology 2012;51(Suppl. 3):iii29-30.
76. Detert J, Bastian H, Listing J, et al. Induction therapy with adalimumab plus methotrexate for 24 weeks followed by methotrexate monotherapy up to week 48 versus methotrexate therapy alone for DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: HIT-HARD, an investigator-initiated study. Ann Rheum Dis 2013;72:844–50.
77. Horslev-Petersen K, Hertland ML, Junker P, et al. Adalimumab added to a treat-to-target strategy with methotrexate and intra-articular triamcinolone in early rheumatoid arthritis increased remission rates, function and quality of life. The OPERA study; an investigator-initiated, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis 2014;73:654–61.
78. Hørslev-Petersen K, Hetland ML, Ornbjerg LM et al. Clinical and radiographic outcome of a treat-to-target strategy using methotrexate and intra-articular glucocorticoids with or without adalimumab induction: a 2-year investigator-initiated, double-blinded, randomised, controlled trial (OPERA). Ann Rheum Dis 2015, doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208166.
79. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2014;371:1781–92.
80. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. Lancet 2013;381:918–29.
81. Richards JS, Dowell SM, Quinones ME, Kerr GS. How to use biologic agents in patients with rheumatoid arthritis who have comorbid disease. BMJ 2015 Aug 17;351:h3658.
82. Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases.Nat Rev Rheumatol 2015;11:693-704.
83. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. Evidence-based Recommendations for the Management of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, and Psoriatic Arthritis: Expert Opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative. J Rheumatol 2015;42:1767-80.

Pharmacotherapy for rheumatoid arthritis in the Russian and international recommendations

E.L. Nasonov

A review article summarizes the current approaches to treatment for rheumatoid arthritis in the Russian, European and American guidelines.

Key words. *Rheumatoid arthritis, randomised controlled clinical trials, recommendations.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (1), 67-76.

ЛЕКЦИЯ

Кровесбережение в периоперационном периоде

О.В. Рогачевский[1], Ю.Г. Паяниди[2], С.В. Моисеев[3]

[1]Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова
[2]Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина
[2]Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, МГУ им. М.В. Ломоносова

Предоперационная анемия часто встречается в клинической практике и ухудшает исходы оперативного лечения. В статье рассматриваются современные подходы к кровесбережению в периоперационном периоде на основе последних рекомендаций Европейского и Американского обществ анестезиологов.

Ключевые слова. *Предоперационная анемия, препараты железа, гемотрансфузии, кровесбережение.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (1), 78-84.

Анемия часто встречается в предоперационном периоде и ассоциируется с ухудшением исходов оперативных вмешательств, в том числе с увеличением послеоперационной летальности [1,2]. Высокая частота анемии у больных, нуждающихся в плановом или неотложном оперативном лечении, отражает распространенность этого состояния в общей популяции и зависит от пола, возраста, показания к операции, наличия сопутствующих заболеваний, критериев диагноза анемии и других факторов [3]. По данным эпидемиологических исследований, частота анемии достигала 76% у больных колоректальным раком [4], 24-44% перед протезированием тазобедренного и коленного суставов [5], 22-30% перед операциями на сердце [6] и 13% у онкологических больных [7]. У женщин частота анемии в целом по крайней мере в 2,5 раза выше, чем у мужчин [8], что связано с высокой распространенностью железодефицита на фоне регулярной потери крови при менструациях, а также кровотечений при гинекологических заболеваниях (миоме матки, эндометриозе и др). Соответственно, предоперационная анемия особенно часто встречается в гинекологической практике (20-60% женщин) [9]. После операции частота и тяжесть анемии обычно увеличиваются вследствие кровопотери в периоперационном периоде, а также воспалительного ответа, сопровождающегося увеличением концентрации гепцидина – гормона, подавляющего всасывание железа в кишечнике и его высвобождение из депо и макрофагов и способствующего развитию дефицита железа [10]. Например, по данным многоцентрового исследования PREPARE, проводившегося в Европейских странах, частота анемии после ортопедических операций возрастала с 14,1 до 85,8% [11].

Эффективный метод лечения анемии, развивающейся в периоперационном периоде, – трансфузии донорской крови или ее компонентов, однако они дают кратковременный эффект и могут сопровождаться серьезными осложнениями, поэтому проводить гемотрансфузию следует только в том случае, если она на самом деле необходима [12]. Важное значение имеет внедрение кровесберегающих технологий, которые позволяют предупредить развитие или нарастание анемии в периоперационном периоде и, соответственно, избежать необходимости в трансфузиях крови или ее компонентов.

Анемия – предиктор неблагоприятных исходов оперативного вмешательства

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что анемия в периоперационном периоде способствует развитию ишемии миокарда и ассоциируется с увеличением риска смерти и других осложнений,

Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4, Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии

прежде всего сердечно-сосудистых, после любых оперативных вмешательств, особенно у людей пожилого возраста [3]. В крупном ретроспективном исследовании были проанализированы исходы некардиохирургических вмешательств в зависимости от наличия предоперационной анемии у 227425 пациентов в возрасте в среднем 56,4 года (от 16 до 90) [13]. Анемия была выявлена у 30,4% из них. Скорректированный риск смерти в течение 30 дней после операции у пациентов с анемией значительно увеличился (1,42, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,31-1,54) по сравнению с таковым у больных с нормальной концентрацией гемоглобина. Более того, предоперационная анемия ассоциировалась с увеличением суммарного риска других послеоперационных осложнений (со стороны сердца, легких, ЦНС и других органов). При многофакторном анализе предоперационная анемия оставалась независимым предиктором смерти и других осложнений. Необходимо подчеркнуть, что значительное увеличение риска неблагоприятных исходов, включая смерть, отмечалось у пациентов не только с умеренной/тяжелой, но и легкой анемией, а влияние ее на течение послеоперационного периода не зависело от возраста, пола больных или типа хирургического вмешательства, но было более выраженным при наличии других факторов риска (таких как пожилой возраст, ожирение, сопутствующие заболевания).

В ретроспективном исследовании, проводившемся в 28 европейских странах у 39309 больных, частота анемии перед некардиохирургическими вмешательствами, также была высокой как у женщин (26,5%), так и мужчин (31,1%) [14]. С помощью многофакторного анализа было показано, что тяжелая и умеренная предоперационная анемия сопровождалась увеличением риска госпитальной смерти (отношение шансов 2,82; 95% ДИ 2,06-3,85; и 1,99; 95% ДИ 1,67-2,37, соответственно) по сравнению с таковым у пациентов с нормальным содержанием гемоглобина.

Сходные данные были получены и в других исследованиях. T.Richards и соавт. [15] оценивали влияние предоперационной анемии на риск осложнений и смерти в течение 30 дней после гинекологических операций у 12836 женщин. Частота анемии перед вмешательствами составила 24%. Наличие ее ассоцировалось с увеличением риска смерти (отношение рисков 2,40; 95% ДИ 1,06-5,44) и суммарного риска осложнений (отношение рисков 1,80; 95% ДИ 1,45-2,24). У женщин с анемией авторы выявили увеличение риска развития практически всех изученных послеоперационных осложнений, в том числе со стороны системы дыхания, ЦНС, почек, раны, а также сепсиса и венозных тромбозов. При этом периоперационные гемотрансфузии не устраняли риск неблагоприятных исходов, ассоциировавшихся с анемией.

A. Fowler и соавт. [16] провели мета-анализ 24 исследований, в которых изучалось клиническое значение предоперационной анемии у 949445 больных. Анемия имелась у 39,1% из них и ассоциировалась с увеличением риска смерти (отношение рисков 2,90; 95% ДИ 2,30-3,68), острого повреждения почек (3,75; 95% ДИ 2,95-4,76) и инфекций (1,93; 95% ДИ 1,17-3,18), а также частоты гемотрансфузий (5,04; 95% ДИ 4,12-6,17).

Таким образом, в клинических исследованиях предоперационная анемия вызывала увеличение риска смерти и других послеоперационных осложнений в ближайшие сроки после различных хирургических вмешательств. Неблагоприятные эффекты анемии на течение послеоперационного периода, вероятно, связаны с нарастанием ишемии органов и тканей, хотя точный механизм ее эффекта не установлен.

Осложнения гемотрансфузий после операций

Одна из основных целей кровесбережения в периоперационном периоде – снижение потребности в гемотрансфузиях, которые могут привести к серьезным осложнениям, в том числе острым иммунным (гемолитические, фебрильные негемолитические, аллергические реакции и гемотрансфузионное острое поражение легких) и неиммунным (бактериальные и вирусные инфекции, циркуляторная перегрузка, физический и/или химический гемолиз, эмболия, цитратная интоксикация, гиперкальциемия), отсроченным иммунным (гемолитические, болезнь “трансплантат против хозяина”, посттрансфузионная пурпура) и неиммунным (гемосидероз) [17,18]. Гемотрансфузии могут вызвать аллергические реакции, которые в большинстве случаев легкие (зуд, крапивница), хотя возможно развитие и тяжелых анафилактических реакций. R. Domen и G. Hoeltge [19] проанализировали 1613 нежелательных реакций, развившихся на фоне трансфузий в крупной университетской больнице. Доля аллергических реакций составила 17%. Тяжелые аллергические реакции наблюдались у 21 пациента (7,7% аллергических реакций и 1,3% всех реакций), однако случаев смерти, непосредственно связанных с трансфузией, не зарегистрировали. В США в 2010-2012 гг. среди 5136 осложнений, развившихся после трансфузии компонентов крови в 77 лечебных учреждениях, преобладали аллергические (46,8%) и фебрильные негемолитические (36,1%) реакции [20]. 7,2% из них были тяжелыми или угрожающими жизни, а 0,1% – закончились летальным исходом. Самой высокой частота нежелательных реакций была после трансфузий тромбоцитной массы. При гемотрансфузиях возможно заражение вирусами гепатита В и С и иммунодефицита человека и некоторыми другими микроорганизмами, хотя сегодня риск инфицирования очень низкий благодаря внедрению чувствительных методов скрининга доноров [21]. При нарушении правил асептики гемотрансфузия может осложниться бактериальными инфекциями, хотя они также встречаются редко [22]. Тяжелые осложнения трансфузий включают в себя циркуляторную перегрузку (TACO – transfusion-associated circulatory overload) и гемотрансфузионное острое повреждение легких (TRALI – transfusion-related acute lung injury), которые

характеризуются развитием острой дыхательной недостаточности, гипоксии и отека легких [23]. Циркуляторная перегрузка – это гидростатический феномен, который чаще развивается у пожилых людей и пациентов с нарушениями функции сердца и/или почек, в то время как гемотрансфузионное острое повреждение легких представляет собой иммунное осложнение, обусловленное накоплением и активацией нейтрофилов в легких, триггером которых могут быть антитела к антигенам лейкоцитам [24]. Активированные лейкоциты выделяют оксидазы и другие биологически активные вещества, которые вызывают повреждение эндотелия, увеличение проницаемости капилляров и транссудацию жидкости [25]. Летальность при гемотрансфузионном остром повреждении легких достигает 5-25% [26,27]. Результаты крупного американского ретроспективного исследования показали, что трансфузия даже одной единицы эритроцитной массы в день операции или на следующие сутки ассоциируется с увеличением риска развития периоперационного инсульта/инфаркта миокарда (скорректированное отношение рисков 2,33; 95% ДИ 1,90-2,86), которое было более выраженным в случае трансфузии 4 единиц и более [28].

Возможные осложнения трансфузий компонентов крови, конечно, не могут служить основанием для отказа от этого метода лечения в случае необходимости, но определяют важность разработки и внедрения других методов коррекции анемии в периоперационном периоде.

Обследование пациента перед операцией

Данные медицинского анамнеза и результаты лабораторных тестов перед операцией позволяют предсказать потерю крови в периоперационном периоде и нежелательные эффекты трансфузий компонентов крови. В руководстве Американского общества анестезиологов по кровесбережению в периоперационном периоде содержатся следующие рекомендации по обследованию пациентов перед оперативным вмешательством [29]:

- Анализ медицинского и семейного анамнеза (гемотрансфузии в анамнезе, нарушения свертывания крови, вызванные лекарствами, в том числе варфарином, другими антикоагулянтами, антиагрегантами, врожденные коагулопатии, тромботические осложнения, факторы риска ишемии органов, которые могут повлиять на выбор пороговой концентрации гемоглобина, являющейся показанием к трансфузии эритроцитной массы).
- Результаты лабораторных тестов, включая содержание гемоглобина, гематокрит и профиль коагуляции, а также другие показатели в зависимости от основного заболевания.
- Физическое обследование (например, экхимозы, петехии, бледность).
- По возможности обследовать пациента следует заранее (за несколько дней или недель), чтобы иметь время для его подготовки к операции.

Отмена антитромботических средств

В настоящее время значительная часть людей среднего и пожилого возраста постоянно принимают антитромботические средства для профилактики атеротромботических (аспирин, клопидогрел и другие антиагреганты) и тромбоэмболических (антикоагулянты) осложнений. Лечение подобными препаратами способствует увеличению операционной кровопотери и риска геморрагических осложнений после вмешательства, поэтому их целесообразно отменить за несколько дней до операции [29], хотя эксперты Европейского общества анестезиологов полагают, что терапия аспирином в большинстве случаев может быть продолжена в периоперационном периоде [12]. При выборе срока отмены и возобновления антитромботической терапии следует учитывать риск не только кровотечений, но и тромботических осложнений. Например, антикоагулянты нет необходимости отменять перед операциями на коже и полости рта, гастроскопией и колоноскопией (даже если планируется биопсия, но не полипэктомия), удалением катаракты [29]. В других случаях антикоагулянтную терапию следует прервать за 5 дней до операции. При высокой угрозе тромботических осложнений показано подкожное введение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина в течение трех дней до хирургического вмешательства [12]. Более подробная информация содержится в инструкциях по применению соответствующих антитромботических препаратов и рекомендациях профессиональных обществ по антитромботической терапии.

Лечение предоперационной анемии

Как указано выше, анемия встречается в среднем у каждого третьего пациента, нуждающегося в оперативном лечении, и сопровождается увеличением риска развития послеоперационных осложнений, в том числе смерти. В связи с этим перед хирургическими вмешательствами необходимо измерить концентрацию гемоглобина и по возможности скорректировать анемию, если это позволяет время [12,29]. Эксперты Европейского общества анестезиологов рекомендуют оценивать наличие анемии за 4-8 недель до плановой операции [12], так как это срок является достаточным для эффективного ее лечения. В клинической практике чаще всего встречается железодефицитная анемия, которая может быть связана с хронической кровопотерей, например, обильными менструациями, недостаточным поступлением железа с пищей или нарушением его всасывания в кишечнике. При нормальном или даже повышенном содержании железа в организме может наблюдаться его функциональный дефицит, обусловленный увеличением потребности костного мозга при стимуляции эритропоэза. Надежным показателем железодефицита является снижение сывороточной концентрации ферритина менее 30 мкг/л [30]. Если этот показатель превышает 100 мкг/л, то анемия связана с другими причинами (хронические заболевания, воспа-

ление и т.д.), в то время как концентрации сывороточного ферритина от 30 до 100 мкг/л не исключают наличие железодефицита и могут служить основанием для пробного назначения препаратов железа. В рекомендациях Американского и Европейского обществ анестезиологов указано, что пациентам с предоперационной железодефицитной анемией показано пероральное или внутривенное введение препаратов железа [12,29]. Пероральные препараты железа являются удобными и эффективными средствами лечения анемии, особенно в легких случаях, однако необходимо учитывать, что для восстановления запасов железа может потребоваться достаточно длительный их прием (по крайней мере 2-3 месяца), что создает определенные неудобства даже при плановых хирургических вмешательствах. Кроме того, пероральные препараты железа часто вызывают желудочно-кишечные нарушения и мало эффективны или неэффективны при синдроме мальабсорбции, хронической потере железа, превышающей скорость его восполнения, лечении стимуляторами эритропоэза у больных с хронической болезнью почек (ХБП), воспалительными заболеваниями кишечника, злокачественными опухолями [31]. В указанных случаях пациентам с предоперационной анемией показано внутривенное введение препаратов железа.

E.Litton и соавт. [32] провели мета-анализ 72 исследований у 10605 больных анемией различного происхождения (хроническая болезнь почек, акушерские состояния, оперативные вмешательства, онкологические заболевания, заболевания сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта и др.) с целью изучения влияния внутривенных препаратов железа на частоту гемотрансфузий. В мета-анализ включали исследования, в которых внутривенные препараты (чаще всего применяли сахарат, глюконат или карбоксимальтозат железа) сравнивали с пероральными препаратами железа или отсутствием железозаместительной терапии. В целом внутривенное введение препаратов железа привело к достоверному увеличению стандартизированной средней концентрации гемоглобина по сравнению с таковой при пероральном приеме препаратов железа. Частоту трансфузий аллогенной эритроцитной массы оценивали в 22 исследованиях у 3321 пациента. Внутривенное введение препаратов железа ассоциировалось с достоверным снижением риска гемотрансфузий на 26% (отношение рисков 0,74; 95% доверительный интервал 0,62-0,88). Внутривенная терапия имела наибольшие преимущества перед отсутствием лечения. В таких исследованиях снижение риска гемотрансфузий достигло 36% (отношение рисков 0,64; 95% доверительный интервал 0,49-0,85). Однако в клинических исследованиях, в которых сравнивали внутривенные и пероральные препараты железа, на фоне внутривенной терапии также было отмечено снижение потребности в гемотрансфузиях на 18% (отношение рисков 0,82; 95% доверительный интервал 0,67-1,00).

Эффективность препаратов железа в лечении предоперационной анемии и их влияние на потребность в гемотрансфузиях в периоперационном периоде изучались в немногочисленных и относительно небольших рандомизированных контролируемых исследованиях. Y. Kim и соавт. [33] сравнивали эффективность и безопасность внутривенного введения сахарата железа и перорального препарата железа у 76 женщин с анемией, которым планировалось хирургическое вмешательство. Внутривенное введение препарата железа привело к более значительному увеличению концентрации гемоглобина (30 и 8 г/л, соответственно; $p<0,0001$) и ферритина (170,1 и 4,1 мкг/л; $p<0,0001$) и позволяло чаще достичь целевого содержания гемоглобина (76,7% и 11,5%; $p<0,0001$). В недавно опубликованном рандомизированном исследовании сравнивали частоту гемотрансфузий после обширных операций на органах брюшной полости у 72 больных предоперационной анемией, которым вводили препараты железа внутривенно или проводили стандартное лечение [34]. В основной группе частота трансфузий аллогенной эритроцитной массы снизилась на 60% по сравнению с контролем. Кроме того, внутривенное введение препаратов железа привело к более значительному увеличению концентрации гемоглобина ($p=0,01$), а также сокращению длительности госпитализации ($p=0,026$). В крупном наблюдательном исследовании у 2547 пациентов, которым проводились ортопедические операции, кратковременное периоперационное внутривенное введение препарата железа (200-600 мг) ± эритропоэтина сопровождалось достоверным снижением частоты гемотрансфузий ($p=0,001$) по сравнению со стандартной терапией. У пациентов с переломом шейки бедра, получавших внутривенные препараты железа, было также выявлено снижение частоты послеоперационных инфекций, 30-дневной летальности и длительности госпитализаций [35].

E.Bisbe и соавт. [36] изучали эффективность внутривенного введения карбоксимальтозата железа и сахарата железа у 160 больных с предоперационной анемией. Введение карбоксимальтозата железа позволяло чаще восстановить запасы железа (82% и 62% больных, соответственно; $p=0,007$), а для коррекции железодефицита требовалось меньшее число инфузий препарата (2 и 5; $p<0,001$). Кроме того, введение карбоксимальтозата железа привело к недостоверному увеличению частоты коррекции уровня гемоглобина и достоверному снижению потребности в гемотрансфузиях, а также сокращению затрат на лечение по сравнению с сахаратом железа. Ограничением этого исследования было использование “исторического” контроля (пациенты, получавшие сахарат железа в предыдущем исследовании). В рандомизированном исследовании карбоксимальтозат железа (700-1000 мг однократно внутривенно на второй день после операции) превосходил глицинсульфат железа (100 мг/сут внутрь, начиная с 7-го дня после вмешательства) у 122 больных послеоперационной анемией, развившейся после протезирования коленного сустава [37]. Частота нормализации концентрации гемоглобина через 30 дней составила 42,3% и

23,5% в двух группах, соответственно (p=0,04). Внутривенное введение карбоксимальтозата железа имело наибольшие преимущества перед пероральным приемом препарата железа у пациентов с предоперационным дефицитом железа и/или тяжелой послеоперационной анемией. Особенностью карбоксимальтозата железа (Феринжект) является возможность однократного введения большой дозы железа (до 1000 мг) за короткий срок (в течение 15 минут) [38], что позволяет сократить необходимое число инфузий (требуемую дозу железа в большинстве случаев можно ввести за 1-2 инфузии) и быстрее восстановить запасы железы. Препарат хорошо переносится и практически не вызывает реакции гиперчувствительности, наблюдающиеся при применении препаратов, содержащих декстран [38,39]. По данным недавно опубликованного сетевого мета-анализа рандомизированных контролируемых исследований [40], карбоксимальтозат железа по эффективности превосходил не только плацебо, но и пероральные препараты железа и обеспечивал более быстрое и значительное увеличение сывороточной концентрации ферритина и содержания гемоглобина (средняя разница этих показателей составила 172,8 мкг/л [95% ДИ 66,7-234,4] и 8 г/л [95% ДИ 6-9]). В России на сегодняшний день карбоксимальтозат железа применяется, согласно утвержденной инструкции, только при железодефицитной анемии.

У части пациентов, например, с нефрогенной анемией или анемией хронических заболеваний, для снижения потребности в гемотрансфузиях в периоперационном периоде может быть использован эритропоэтин. Кроме того, этот препарат применяют для профилактики анемии при заготовке аутологичной крови перед хирургическими вмешательствами. По данным мета-анализа 26 исследований у 3560 пациентов, которым проводились ортопедические операции, предоперационное применение стимуляторов эритропоэза привело к снижению потребности в гемотрансфузиях на 52% (относительный риск 0,48; 95% ДИ 0,38-0,60; p<0,00001) по сравнению с контролем, а средняя разница концентрации гемоглобина между группами составила 7,16 г/л (p=0,00001) [41]. При этом увеличения риска развития тромбоэмболических осложнений при стимуляции эритропоэза отмечено не было. Значительное снижение частоты гемотрансфузий в результате предоперационного введения эритропоэтина было выявлено и при мета-анализе 11 рандомизированных исследований у 708 больных, которым проводились операции на сердце (относительный риск 0,53; 95% ДИ 0,32-0,88; p<0,01) [42]. В инструкции по применению эпоэтина-α, зарегистрированной в Российской Федерации, этот препарат рекомендуется вводить подкожно в дозе 600 МЕ/кг в неделю на протяжении 3 недель, предшествующих операции, и в день операции. Если необходимо сократить длительность предоперационного периода, эпоэтин-α можно вводить ежедневно в дозе 300 МЕ/кг в течение 10 дней до операции, в день операции и в течение 4 дней после операции [43].

Аутогемотрансфузии

Аутогемотрансфузия представляет собой переливание больному собственной крови, взятой у него заблаговременно до операции, непосредственно перед или во время операции [44]. По данным систематизированного обзора Cochrane [45], предоперационная заготовка аутологичной крови приводит к снижению риска трансфузии аллогенной крови на 63% (относительный риск 0,37; 95% ДИ 0,26-0,54), но ассоциируется с увеличением риска любой трансфузии (аллогенной и/или аутологичной) на 29% (относительный риск 1,29; 95% ДИ 1,12-1,48). По мнению экспертов Американского общества анестезиологов, взятие аутологичной крови перед операциями, сопровождающимися значительной кровопотерей, возможно только в том случае, если имеется достаточно времени для восстановления состава крови [29]. При заготовке собственной крови следует учитывать возможность развития предоперационной анемии, увеличения общей потребности в гемотрансфузиях и затрат.

Острая нормоволемическая гемодилюция предполагает взятие собственной крови на операционном столе под контролем показателей сердечно-сосудистой системы, гематокрита и концентрации гемоглобина с восполнением объема циркулирующей крови солевыми или коллоидными растворами. При этом операционная кровопотеря сопровождается меньшей потерей эритроцитов за счет гемодилюции. Заготовленная аутокровь возвращается во время или после операции. X. Zhou и соавт. [46] провели мета-анализ 63 исследований (n=3819), в которых изучалась эффективность острой нормоволемической гемодилюции с аутогемотрансфузией. В целом применение этого метода привело к снижению потребности в трансфузиях аллогенной крови на 26% (относительный риск 0,74, 95% ДИ 0,64-0,88, p=0,0006), а также ее объема (на 0,94 единицы; p<0,0001), хотя проанализированные исследования были неоднородными, что снижало надежность сделанных выводов.

Еще один один метод аутогемотрансфузии – реинфузия собственной крови, теряемой во время операции, которую собирают и обрабатывают с помощью специальных аппаратов. Результаты мета-анализа 75 исследований показали, что интраоперационная реинфузия крови снижает частоту трансфузии аллогенной эритроцитной массы при плановых операциях на сердце и ортопедических операциях на 38% (относительный риск 0,62; 95% ДИ 0,55-0,70) и не ухудшает клинические исходы [47].

Показания к гемотрансфузии

При определении показаний к трансфузии аллогенной эритроцитной массы следует учитывать не только концентрацию гемоглобина, но и симптомы анемии (тахикардия, снижение АД, одышка, признаки ишемии миокарда на ЭКГ и т.п.), а также возраст пациента, наличие сопутствующих заболеваний, прежде всего сер-

дечно-сосудистой системы, скорость снижения уровня гемоглобина и т.д. [48]. Трансфузия эритроцитной массы редко требуется, если уровень гемоглобина превышает 100 г/л. Сложнее определить пороговую концентрацию гемоглобина, при которой всегда или практически всегда обоснована гемотрансфузия. В зависимости от этого порогового содержания выделяют две стратегии назначения гемотрансфузии – рестриктивную и либеральную [49]. В первом случае гемотрансфузию считают необходимой, если уровень гемоглобина снижается менее 70 г/л, в то время как во втором трансфузию эритроцитной массы проводят при снижении концентрации гемоглобина менее 100 г/л. Многоцентровое рандомизированное исследование TRICC у 838 пациентов, находившихся в критическом состоянии, не подтвердило преимущества либеральной стратегии назначения аллогенных гемотрансфузий [50]. Более того, при рестриктивной стратегии было отмечено недостоверное снижение 30-дневной летальности (18,7% против 23,3%), а также достоверное снижение риска развития инфаркта миокарда и отека легких (p=0,02).

Эксперты AABB (Американской ассоциации банков крови) в рекомендациях 2012 года провели мета-анализ 19 исследований (n=6264), в которых сравнивали две стратегии определения показаний к гемотрансфузии [51]. Рестриктивная стратегия ассоциировалась со снижением общего числа трансфузий на 39% и среднего числа перелитых единиц эритроцитной массы на 1,19 и привела к снижению 30-дневной летальности на 15%, хотя разница между группами не достигла статистической значимости. Таким образом, полученные данные подтвердили, что либеральная стратегия по эффективности в профилактике смерти и других неблагоприятных исходов не имеет каких-либо преимуществ перед рестриктивной, хотя при быстром ухудшении состояния больного гемотрансфузия может потребоваться и при более высоких концентрациях гемоглобина [52]. В рекомендациях Американского и Европейского обществ анестезиологов в периоперационном периоде предложено придерживаться рестриктивной стратегии определения показаний к гемотрансфузии [12,29].

Применение антифибринолитиков для профилактики избыточной кровопотери

Введение антифибринолитиков (транексамовой кислоты, ε-аминокапроновой кислоты, апротинина) перед обширными операциями, сопровождающимися значительной кровопотерей (например, операции на сердце, печени, ортопедические вмешательства), позволяет снизить объем кровопотери и потребность в гемотрансфузиях. В систематизированном обзоре Cochrane Collaboration были обобщены 252 рандомизированных контролируемых исследования, в которых изучали антифибринолитики более чем у 25000 хирургических пациентов [53]. Результаты прямых сравнительных исследований показали, что апротинин имел преимущество перед транексамовой кислотой и ε-аминокапроновой кислотой по эффективности в профилактике операционной кровопотери, хотя разница между ними была небольшой. В целом введение апротинина, транексамой кислоты или ε-аминокапроновой кислоты привело к снижению вероятности гемотрансфузии на 34%, 39% и 19%, соответственно. При применении апротинина было выявлено снижение риска трансфузии эритроцитной массы на 10% по сравнению с таковым при введении двух аналогов лизина. Введение трех препаратов сопровождалось также снижением частоты повторных операций по поводу кровотечения, хотя при применении транексамовой кислотой этот эффект не достиг статистической значимости.

Эффективность и безопасность трех препаратов были сопоставлены в исследовании BART у пациентов группы высокого риска (n=2331), которым проводили операции на сердце [54]. Это исследование было прекращено досрочно в связи с более высокой летальностью в группе апротинина. Через 30 дней относительный риск смерти в этой группе составил 1,55 и 1,52 по сравнению с таковым в группах транексамовой и ε-аминокапроновой кислоты, соответственно (6,0%, 3,9% и 4,0%). На основании этих и некоторых других данных о возможных неблагоприятных последствиях предоперационного применения апротинина маркетинг его был прекращен по решению Американской администрации по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA). Соответственно, в рекомендациях Американского общества анестезиологов среди антифибринолитиков, которые можно вводить в предоперационном периоде, указаны транексамовая и ε-аминокапроновая кислоты [29], а в руководстве Европейского общества анестезиологов – только транексамовая кислота (20-25 мг/кг) [12].

Заключение

Анемия встречается в среднем у трети больных, которым проводятся различные хирургические вмешательства, и приводит к увеличению риска смерти и других послеоперационных осложнений. Основной метод лечения предоперационной железодефицитной анемии – применение препаратов железа, которые назначают внутрь или вводят внутривенно. Внутривенные препараты железа по эффективности превосходят пероральные препараты и снижают потребность в гемотрансфузиях в периоперационном периоде. При отсутствии недостаточности железа может быть использован эритропоэтин. Альтернатива трансфузиям аллогенной крови – введение собственной крови или ее компонентов, заготовленных в предоперационном периоде, в том числе непосредственно перед вмешательством (острая нормоволемическая гемодилюция), или реинфузия крови, теряемой во время операции. Перед хирургическими вмешательствами, сопровождающимися значительной кровопотерей, например, ортопедическими, могут применяться антифибринолитические средства (транексамовая и ε-аминокапроновая кислоты).

1. Carson JL, Duff A, Poses RM, et al. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. Lancet 1996;348:1055–60.
2. Gruson KI, Aharonoff GB, Egol KA, et al. The relationship between admission hemoglobin level and outcome after hip fracture. J Orthop Trauma 2002;16: 39–44.
3. Рогачевский О.В., Моисеев С.В. Клиническое значение и лечение анемии в предоперационном периоде. Клин фармакол тер 2014;23(2):55-60.
4. Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: a systematic review of the literature. Am J Med 2004;116 Suppl 7A:58S-69S.
5. Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. Anesthesiology 2010;113: 482–95.
6. Karkouti K, Wijeysundera DN, Beattie WS. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. Circulation 2008;117: 478–84.
7. Duran L, Moral V, Basora M, Jose Colomina M, Vicente Llau J, Andres Sanchez C, et al. [Epidemiological study of preoperative anaemia in surgical oncology patients in Spain. RECIRON Study]. Cir Esp 2009;85(1):45-52.
8. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005.WHO global database of anaemia. Ed. de Benoist B et al. World Health Organisation; 2008.
9. Сухих Г.Т., Адамян Л.В., Серов В.Н., Баев О.Р., Башмакова Н.В., Бакуридзе Э.М. и др. Кровесберегающие технологии у гинекологических больных. Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2015, 29 с.
10. Coyne D. Hepcidin: clinical utility as a diagnostic tool and therapeutic target. Kidney Int 2011;80(3):240-4.
11. Lasocki S, Krauspe R, von Heymann C, Mezzacasa A, Chainey S, Spahn DR. PREPARE: the prevalence of perioperative anaemia and need for patient blood management in elective orthopaedic surgery: a multicentre, observational study. Eur J Anaesthesiol. 2015;32(3):160-7.
12. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2013;30(6):270-382.
13. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. Lancet 2011;378:1396–407.
14. Baron DM, Hochrieser H, Posch M, Metnitz B, Rhodes A, Moreno RP, et al.; European Surgical Outcomes Study (EuSOS) group for Trials Groups of European Society of Intensive Care Medicine; European Society of Anaesthesiology. Preoperative anaemia is associated with poor clinical outcome in non-cardiac surgery patients. Br J Anaesth. 2014;113(3):416-23.
15. Richards T, Musallam KM, Nassif J, Ghazeeri G, Seoud M, Gurusamy KS, Jamali FR. Impact of preoperative anaemia and blood transfusion on postoperative outcomes in gynaecological surgery. PLoS One 2015;10(7):e0130861.
16. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. Br J Surg 2015;102(11):1314-24.
17. Новик А.В. Анемия и метаболические расстройства у онкологических больных. Практическая онкология 2009;10(3):131-40.
18. Dasararaju R, Marques MB Adverse effects of transfusion. Cancer Control 2015;22(1):16-25.
19. Domen R, Hoeltge G. Allergic transfusion reactions: an evaluation of 273 consecutive reactions. Arch Pathol Lab Med 2003;127:316-20.
20. Harvey AR, Basavaraju SV, Chung KW, Kuehnert MJ.Transfusion-related adverse reactions reported to the National Healthcare Safety Network Hemovigilance Module, United States, 2010 to 2012. Transfusion 2015;55(4):709-18.
21. Zou S, Dorsey K, Notari E, et al. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections among United States blood donors since the introduction of nucleic acid testing. Transfusion 2010;50:1495-504.
22. Bolton-Maggs P, Cohen H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. Br J Haematol 2013;163(3): 303–14.
23. Skeate R, Eastlund T. Distinguishing between transfusion related acute lung injury and transfusion associated circulatory overload. Curr Opin Hematol 2007;14: 682-7.
24. Sachs U, Hattar K, Weissmann N, et al. Antibody-induced neutrophil activation as a trigger for transfusion-related acute lung injury in an ex vivo rat lung model. Blood 2006;107:1217-9.
25. Triulzi D. Transfusion-related acute lung injury: current concepts for the clinician. Anesth Analg 2009;108(3):770-6.
26. Silliman C, McLaughlin N. Transfusion-related acute lung injury. Blood Rev 2006;20:139-59.
27. Sheppard C, Logdberg L, Zimring J, Hillyer C. Transfusion-related acute lung injury. Hematol Oncol Clin North Am 2007;21:163-76.
28. Whitlock EL, Kim H, Auerbach AD. Harms associated with single unit perioperative transfusion: retrospective population based analysis. BMJ 2015;350:h3037.
29. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Practice guidelines for perioperative blood management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. Anesthesiology 2015;122(2):241-75.
30. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, et al. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. Br J Anaesth 2011;106:13–22.
31. Huch R, Schaefer R. Iron deficiency and iron deficiency anaemia. New York: Thieme Medical Publishers; 2006.
32. Litton E., Xiao J., Jo K. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. BMJ 2013;347:f4822.
33. Kim YH, Chung HH, Kang SB, Kim SC, Kim YT. Safety and usefulness of intravenous iron sucrose in the management of preoperative anemia in patients with menorrhagia: a phase IV, open-label, prospective, randomized study. Acta Haematol 2009;121(1):37-41.
34. Froessler B, Palm P, Weber I, Hodyl NA, Singh R, Murphy EM. The important role for intravenous iron in perioperative patient blood management in major abdominal surgery: A randomized controlled trial. Ann Surg 2016 Jan 27. [Epub ahead of print].
35. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Cuenca J, García-Erce JA, Iglesias-Aparicio D, Haman-Alcober S, et al. Very-short-term perioperative intravenous iron administration and postoperative outcome in major orthopedic surgery: a pooled analysis of observational data from 2547 patients. Transfusion 2014;54(2):289-99.
36. Bisbe E, Garcıa-Erce JA, Dıez-Lobo AI, Munioz M. A multicentre comparative study on the efficacy of intravenous ferric carboxymaltose and iron sucrose for correcting preoperative anaemia in patients undergoing major elective surgery. Brit J Anaesth 2011;107(3):477-8.
37. Bisbe E, Moltó L, Arroyo R, Muniesa JM, Tejero M. Randomized trial comparing ferric carboxymaltose vs oral ferrous glycine sulphate for postoperative anaemia after total knee arthroplasty. Br J Anaesth 2014;113(3):402-9.
38. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Феринжект® (Ferinject®).
39. Моисеев С.В. Железа карбоксимальтозат (Феринжект) – новый внутривенный препарат для лечения железодефицитной анемии. Клин фармакол тер 2012;21(2):48-53.
40. Rognoni C, Venturini S, Meregaglia M, Marmifero M, Tarricone R. Efficacy and safety of ferric carboxymaltose and other formulations in iron-deficient patients: A systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. Clin Drug Investig 2015 Dec 21. [Epub ahead of print].
41. Alsaleh K, Alotaibi GS, Almodaimegh HS, Aleem AA, Kouroukis CT. The use of preoperative erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) in patients who underwent knee or hip arthroplasty: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Arthroplasty 2013;28(9):1463-72.
42. Alghamdi AA, Albanna MJ, Guru V, Brister SJ. Does the use of erythropoietin reduce the risk of exposure to allogeneic blood transfusion in cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. J Card Surg 2006;21(3):320-6.
43. Инструкция по медицинскому применению препарата Эпрекс®.
44. Константинов Б.А., Рагимов А.А., Дадвани С.А. Трансфузиология в хирургии, М., 2000.
45. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Forgie MA, Wells PS, Fergusson D. Pre-operative autologous donation for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(2):CD003602.
46. Zhou X, Zhang C, Wang Y, Yu L, Yan M. Preoperative acute normovolemic hemodilution for minimizing allogeneic blood transfusion: A meta-analysis. Anesth Analg 2015;121(6):1443-55.
47. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, Brown T, Fergusson DA. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Apr 14;(4):CD001888.
48. Shander A, Gross I, Hill S. et al. A new perspective on best transfusion practices. Blood Transfus 2013;11:193-202.
49. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Доказательная трансфузиология. Часть 1. О правилах назначения компонентов крови. Здравоохранение 2007;11:31-7.
50. Hebert P, Wells G, Blajchman M, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 1999;340:409-17.
51. Carson J, Grossman B, Kleinman S, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline of the AABB. Ann Intern Med 2012;157:49-58.
52. Моисеев С.В. Влияние внутривенных препаратов железа на потребность в гемотрансфузиях при анемии. Клин фармакол тер 2013;22(5):65-70.
53. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA, Ker K. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. Cochrane Database Syst Rev 2011 Mar 16;(3):CD001886.
54. Fergusson DA, Hébert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. N Engl J Med 2008;358(22):2319-31.

Perioperative blood saving strategies

O.V. Rogachevsky, Yu.G. Payanidi, S.V. Moiseev

Preoperative anemia is a common finding in clinical practice and is a risk factor for mortality and morbidity following surgery. The current perioperative blood saving strategies are summarized according to the latest guidelines of the European and American societies of anesthesiologists.

Key words. *Preoperative anemia, iron preparations, transfusion, blood saving strategies.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (1), 78-84.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Мукополисахаридоз VI типа (синдром Марото-Лами)

С.В. Моисеев[1,2], П.И. Новиков[1], А.Д. Мешков[1], В.В. Фомин[1]

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

Мукополисахаридоз VI типа (МПС VI) – это очень редкое аутосомно-рецессивное заболевание, которое развивается вследствие мутаций гена *ARSB,* приводящих к снижению активности лизосомального фермента арилсульфатазы B. Дефицит фермента вызывает нарушение деградации гликозаминогликанов (дерматансульфата) и их накопление в различных органах и тканях. Симптомы МПС VI (задержка роста, дисплазия костей, дисморфизм лица, ограничение подвижности в суставах, увеличение печени и селезенки, пороки клапанов сердца, обструктивная и рестриктивная дыхательная недостаточность, помутнение роговицы и др.) нередко появляются в раннем детском возрасте и быстро нарастают, однако возможно и медленное прогрессирование заболевания. В последнем случае диагноз обычно устанавливают только в зрелом возрасте. Первый этап диагностики – количественный и качественный анализ гликозаминогликанов в моче. Для подтверждения диагноза определяют активность арилсульфатазы B в лейкоцитах или культивированных фибробластах, а также проводят молекулярно-генетический анализ. Эффективный и безопасный метод лечения МПС VI – заместительная терапия рекомбинантной формой арилсульфатазы B (галсульфаза), которая улучшает рост, толерантность к физической нагрузке и функцию легких. Ферментозаместительная терапия не влияет на необратимые изменения органов и тканей, поэтому ее желательно начинать сразу после установления диагноза.

Ключевые слова. *Мукополисахаридоз VI типа, ферментозаместительная терапия, галсульфаза.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (1), 85-90.

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

Мукополисахаридоз VI типа (МПС VI), или синдром Марото-Лами, – это редкая аутосомно-рецессивная лизосомная болезнь накопления, описанная в 1963 году Пьером Марото и Морисом Лами [1]. Причиной МПС VI являются патогенные мутации гена *ARSB*, кодирующего арилсульфатазу B (N-ацетилгалактозамин-4-сульфатазу) и расположенного на 5-й хромосоме (*5q13-5q14*) [2]. Снижение или отсутствие активности этого фермента вызывает нарушение деградации гликозаминогликанов (ГАГ; дерматансульфата) в лизосомах и накопление их и сульфатированных олигосахаридов в клетках, приводящее к поражению различных органов и тканей.

Точных данных о распространенности МПС VI в популяции нет, так как скрининг патогенных мутаций у новорожденных не проводится. В опубликованных исследованиях распространенность МПС VI варьировалась в очень широких пределах – от 1 на 43261 новорожденного у турецких иммигрантов, живущих в Германии, до 1 на 1505160 новорожденных в Швеции [3,4], а доля среди других МПС – от 2-4% в скандинавских странах до 16% в Португалии и 18,5% в Бразилии [5]. Пациенты с быстро прогрессирующим МПС VI обычно умирают в возрасте 20-30 лет, однако возможно и относительно легкое течение заболевания с более благоприятным прогнозом для жизни, когда пациенты доживают до зрелого возраста. В последнем случае заподозрить МПС VI значительно сложнее в связи с отсутствием характерных изменений внешности и менее тяжелым поражением скелета. Важность своевременной диагностики МПС VI определяется тем, что сегодня стала возможной заместительная терапия рекомбинантным ферментом галсульфазой (Наглазим, BioMarin), которая позволяет задержать прогрессирование заболевания.

Клиническая картина

Возраст, в котором появляются первые симптомы МПС VI, и скорость его прогрессирования вариабельные, что, возможно, отражает степень остаточной активности фермента [6], хотя роль этого фактора не была подтверждена некоторыми авторами [7]. Важное прогностическое значение имеет экскреция ГАГ с мочой. По данным обследования 121 нелеченного пациента с МПС VI [8], экскреция ГАГ с мочой >200 мкг/мг креатинина ассоциировалась с более тяжелым течением заболевания. У пациентов в возрасте старше 20 лет экскреция ГАГ с мочой редко превышала 100 мкг/мг креатинина, поэтому более низкие ее значения, вероятно, позволяют предсказать более длительную выживаемость и медленное прогрессирования заболевания.

У пациентов с быстро прогрессирующим МПС VI первые симптомы обычно появляются в возрасте 2-3 лет. У ребенка отмечаются специфичные внешние признаки (Гурлер-подобный фенотип), резкая задержка роста, быстро развиваются тяжелое поражение опорно-двигательного аппарата и клапанов сердца, компрессия спинного мозга, дыхательная недостаточность. При медленно прогрессирующем МПС VI симптомы появляются в подростковом или старшем возрасте и нарастают более постепенно, хотя в конечном итоге также развиваются серьезные осложнения. Выделение двух форм МПС VI весьма условно, так как у некоторых подростков и взрослых с “медленно” прогрессирующим заболеванием наблюдается тяжелое поражение отдельных органов, которое может быстро нарастать и потребовать оперативного вмешательства (например, декомпрессия спинного мозга, протезирование тазобедренного сустава, имплантация искусственного клапана сердца) [5].

Внешний вид. При осмотре пациентов с МПС VI обращают на себя внимание низкий рост, который у подростков и взрослых с тяжелым течением заболевания не превышает 95-100 см, однако при медленном его развитии может достигать 140-150 см [9]. В самом крупном исследовании, проводившегося методом поперечного среза, среди 121 пациента с МПС VI из 15 стран преобладали дети в возрасте от 4 до 12 лет (57,9%). Тем не менее, доля пациентов в возрасте 19-24 лет составляла 12,4%, а в возрасте 25-56 лет − 11,6% [8]. Средний рост в последних двух группах равнялся 142,7±20,1 и 157,0±8,5 см, соответственно. Внешние признаки МПС VI включают в себя также непропорциональное строение скелета (короткие туловище и шея, длинные конечности), грубые черты лица, толстые губы, гипертрофию десен, макроцефалию, увеличение языка, запавшее переносье, увеличение расстояния между глазами (гипертелоризм) и гирсутизм (рис. 1). Часто отмечаются пупочные и паховые грыжи, а также растяжение живота вследствие увеличения печени и селезенки.

Аномалии скелета. При МПС VI развивается тяжелое поражение опорно-двигательного аппарата (множественный дизостоз): тугоподвижность и контрактуры

Рис. 1. Слева - 14-летний мальчик с быстро прогрессирующим МПС VI. Справа - 11-летняя девочка с медленно прогрессирующей формой заболевания [17]

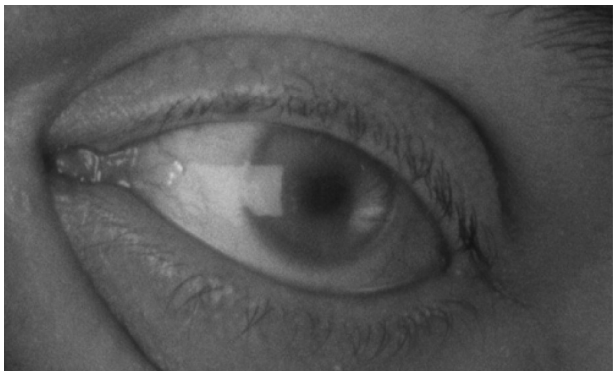

Рис. 2. Помутнение роговицы у 30-летнего мужчины с МПС VI [5]

суставов, деформация кистей (“когтистая лапа”) и позвоночника (кифоз, сколиоз), воронкообразная грудная клетка. Наблюдаются недоразвитие таза, дисплазия головок бедренных костей и вальгусное положение шейки бедренной кости. При рентгенографии определяются утолщение всех костей и неоднородная оссификация эпифизов суставов кистей, плечевых и локтевых суставов. Эти изменения приводят к значительному ограничению подвижности и инвалидизации больных. При тяжелом поражении опорнодвигательного аппарата они могут передвигаться только в инвалидной коляске.

Поражение ЛОР-органов. У пациентов с МПС VI часто наблюдаются обструкция глотки и верхних дыхательных путей, связанная с увеличением языка и миндалин, сужением трахеи, утолщением надгортанника и голосовых связок [10]. Обструкция дыхательных путей сопровождается затрудненным дыханием и громким храпом с эпизодами апноэ во время сна. Увеличение продукции слизи приводит к развитию ринореи, инфекций синусов и рецидивирующего среднего отита, вызывающего прогрессирующую тухоугость, которая обусловлена как кондуктивными, так и нейросенсорными механизмами.

Поражение легких. При МПС VI развивается обструктивное и рестриктивное поражение системы дыхания. Причинами бронхиальной обструкции являются сужение дыхательных путей, связанное с отложением ГАГ в слизистой оболочке, и трахеобронхомаляция (слабость стенок трахеи и бронхов), которая может привести к острой обструкции или коллапсу дыхательных путей. Рестриктивная дыхательная недостаточность связана с небольшими размерами и малоподвижностью грудной клетки, растяжением живота в сочетании с кифозом, сколиозом и значительным поясничным лордозом, а также рецидивирующими инфекциями нижних дыхательных путей [11].

Поражение сердца. У пациентов с МПС VI часто наблюдается прогрессирующее поражение клапанов сердца (недостаточность и реже стеноз), которое является одной из основных причин смертности [12,13]. По данным обследования 28 больных МПС VI, частота поражения митрального клапана составила 96%, трикуспидального – 71% и аортального – 43% [14]. В связи с этим всем больным следует регулярно проводить эхокардиографию. Могут наблюдаться также нарушения ритма и проводимости, однако тяжелое поражение миокарда нехарактерно для этого заболевания.

Поражение органа зрения. У большинства больных МПС VI (до 95%) развивается помутнение роговицы (рис. 2), а примерно у половины – глаукома [15]. Резкое утолщение роговицы иногда не позволяет измерить внутриглазное давление и осмотреть сетчатку. Причинами повышения внутриглазного давления могут быть сужение угла передней камеры иридоцилиарными кистами (закрытоугольная глаукома) или отложение ГАГ в трабекулярных клетках и блокада реабсорбции внутриглазной жидкости (открытоугольная глаукома). Часто отмечаются изменения зрительного нерва (легкий или умеренный отек диска – у 50%, атрофия – у 15%), которые могут быть следствием накопления ГАГ в ганглионарных клетках, сдавления нерва утолщенной твердой мозговой оболочкой или повышенного внутриглазного давления. Ретинопатия встречается редко, хотя случаи ее также описаны. Указанные изменения могут привести к ухудшению или полной потере зрения.

Поражение центральной и периферической нервной системы. В отличии от МПС I и тяжелого МПС II (синдрома Хантера) [16], у большинства пациентов с МПС VI сохраняется нормальный интеллект, так как дерматансульфат не откладывается в клетках головного мозга. Следует учитывать, что тугоухость в сочетании с ухудшением зрения могут создавать видимость нарушения интеллекта, которое на самом деле отсутствует. МПС VI может привести к развитию синдрома запястного канала, проявляющегося стойкой болью и онемением пальцев кисти в результате сдавления срединного нерва между костями и сухожилиями мышц запястья. Возможно также сдавление спинного мозга вследствие сужения спинно-мозгового канала и нестабильности атлантоаксиального канала. Компрессионная миелопатия может осложниться слабостью в нижних конечностях и спастической параплегией или квадриплегией [9].

Диагноз и дифференциальный диагноз

Заподозрить диагноз МПС VI у ребенка или подростка обычно позволяют характерные изменения внешнего вида и карликовый рост, хотя, как указано выше, при медленном прогрессировании заболевания типичные изменения внешности могут отсутствовать, а задержка роста не столь значительная. В последнем случае важное диагностическое значение имеет поражение опорнодвигательного аппарата, развивающееся в молодом возрасте и сочетающееся с описанными выше симптомами, в частности недостаточностью клапанов сердца, апноэ во время сна и т.п.

Первый этап диагностики МПС – определение экскреции ГАГ с мочой [9]. Рекомендуется проводить как качественный, так и количественный анализ ГАГ в

моче [17]. Определение типа ГАГ в моче (дерматансульфат, гепарансульфат, хондроитинсульфат и кератансульфат) с помощью тонкослойной хроматографии или электрофореза имеет определенное значение для дифференциальной диагностики МПС (для МПС VI характерно увеличение экскреции дерматансульфата), в то время как величина экскреции ГАГ при МПС VI позволяет предсказать течение заболевания и используется для оценки ответа на лечение. Необходимо подчеркнуть, что качественный и количественный анализ ГАГ в моче не дает возможность установить окончательный диагноз, в частности дерматансульфат может определяться в моче и у пациентов с другими типами МПС, а экскреция ГАГ с мочой у некоторых пациентов может быть нормальной [18]. Соответственно, следует осторожно интерпретировать результаты этих тестов и продолжать обследование, если диагноз МПС представляется вероятным на основании клинических данных.

Следующий этап диагностики – определение активности арилсульфатазы В в высушенных пятнах крови, лейкоцитах или фибробластах. Высушенные пятна крови могут храниться в течение достаточно длительного времени, поэтому их анализ проводят в тех случаях, когда образец необходимо отправить в лабораторию, находящуюся в другом городе или стране. Однако этот метод считают скрининговым, а более надежным является исследование лейкоцитов, выделенных из цельной крови, или культивированных фибробластов. Снижение активности фермента менее 10% от нормы в этих клетках подтверждает диагноз МПС VI [9]. В той же пробе целесообразно определить активность другого лизосомального фермента (например, идуронат-2-сульфатазы), чтобы исключить множественную сульфатазную недостаточность.

Молекулярно-генетический анализ обычно проводят в сомнительных случаях, а также для выявления носителей и пренатальной диагностики [5]. В настоящее время описано более 160 мутаций гена *ARSB*, в том числе миссенс и нонсенс мутации, делеции, инсерции, мутации сайтов сплайсинга [19]. В России чаще всего встречалась мутация *p.R152W* [20]. Хотя тип мутации имеет определенное значение для прогнозирования возможного течения заболевания, тем не менее, четкая корреляция между генотипом и фенотипом МПС VI отсутствует [5].

Ферментозаместительная терапия

Для патогенетической терапии МПС VI применяют рекомбинантную форму арилсульфатазы В, которую получают с помощью клеток яичников китайских хомяков. Галсульфаза (Наглазим) была зарегистрирована в США и Евросоюзе в 2005-2006 гг., в России – в 2009 году. Препарат вводится внутривенно в дозе 1 мг/кг один раз в неделю. Эффективность и безопасность галсульфазы были установлены в нескольких исследованиях, в том числе рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, 24-недельном исследовании 3 фазы, в которое были включены 39 больных МПС VI [21]. Критериями эффективности были толерантность к физической нагрузке и экскреция ГАГ с мочой. Лечение галсульфазой в течение 24 недель по сравнению с плацебо привело к значительному увеличению пройденной за 12 минут дистанции ($p=0,025$) и скорости подъема по лестнице ($p=0,053$) и достоверному снижению экскреции ГАГ с мочой ($p<0,001$).

P. Harmatz и соавт. опубликовали результаты длительной терапии галсульфазой (97-260 недель) у 56 пациентов (средний возраст 12 лет; от 5 до 29 лет) с МПС VI, которые принимали участие в трех клинических исследования [22]. Исходная экскреция ГАГ с мочой была сопоставимой во всех исследованиях и достоверно снизилась после начала лечения галсульфазой, а достигнутый эффект сохранялся в отдаленном периоде. Через 96-240 недель средняя степень снижения экскреции ГАГ составляла от 71% до 79%. У подавляющего большинства пациентов (84-89%) наблюдалось стойкое увеличение толерантности к физической нагрузке, которую оценивали на основании пройденной за 6 или 12 минут дистанции и скорости подъема по лестнице. Например, у пациентов, принимавших участие в исследовании 2 фазы, пройденная за 12 минут дистанция через 96 недель увеличилась в среднем на 246±163 м, а через 144 недель – на 255±191 м ($p=0,004$) (рис. 3). В исследовании 3 фазы через 96 недель этот показатель увеличился на 183±26 м ($p<0,001$), а у пациентов, которые первоначально получали плацебо, а затем были переведены на галсульфазу, – на 117±25 м. Переносимость ферментозаместительной терапии была хорошей. Доля завершенных инфузий галсульфазы составила 98%. Лечение было прекращено только у 3 пациентов (один из группы плацебо). Нежелательные явлениями отмечались у всех пациентов, однако они чаще всего были легкими или умеренно выраженными и не связанными с исследуемым препаратом. При введении галсульфазы, как и любых белков, могут наблюдаться инфузионные реакции, для купирования которых целесообразно замедлить или прекратить инфузию. За 30-60 минут до инфузии рекомендуется премедикация антигистаминными средствами ± антипиретическими препаратами.

Те же авторы недавно проанализировали динамику функции легких у больных, принимавших участие в трех клинических исследованиях [23]. Объем форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) существенно не изменились в течение первых 24 недель лечения, однако после 96 недель они увеличились на 11% и 17% по сравнению с исходными, соответственно. Увеличение минутной вентиляции легких было отмечено уже в первые 24 недель ферментозаместительной терапии (на 15%).

R. Giugliani и соавт. проанализировали результаты 10-летнего наблюдения 117 пациентов с МПС VI, которые были первоначально обследованы в 2001-2002 гг. [24]. У 55 больных оценивали эффективность ферментозаместительной терапии галсульфазой, длительность

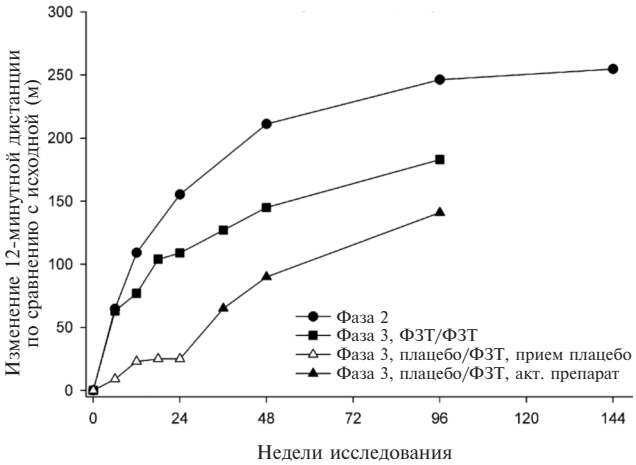

Рис. 3. Средние изменения пройденной за 12 минут дистанции (м) у пациентов, принимавших участие в исследованиях 2 и 3 фазы

которой составила в среднем 6,8±2,2 года. Через 10 лет экскреция ГАГ с мочой снизилась в среднем на 87,9% и была ниже 100 мкг/мг креатинина у всех больных, в том числе у 33 пациентов, у которых исходно она превышала 200 мкг/мг креатинина. Средний рост увеличился со 117,2±25,1 до 129,9±1,4 см, в том числе на 20,4±12,4 и 16,8±6,3 см у пациентов, которые начали лечение в возрасте 4-7 лет и 8-12 лет, соответственно. В конце наблюдения рост во всех группах, выделенных с учетом исходного возраста, составлял 142-158 см у пациентов с исходной экскрецией ГАГ ⩽200 мкг/мг креатинина, и 113-119 см у пациентов с исходной экскрецией ГАГ >200 мкг/кг креатинина, что подтверждало неблагоприятное прогностическое значение высокой экскреции ГАГ с мочой. У пациентов, которые завершили 6-минутную пробу, пройденная дистанция увеличилась на 65,7±100,6 м. Более выраженное увеличение толерантности к физической нагрузке было отмечено у пациентов с исходно низкой экскрецией ГАГ с мочой (<100 мкг/мг креатинина). ФЖЕЛ и $ОФВ_1$ увеличились на 29% и 18%, соответственно, в течение 10 лет. Наиболее выраженное увеличение обоих показателей (на 68% и 55%, соответственно) отмечалось у пациентов, которые начали лечение в возрасте до 13 лет, что частично объяснялось их ростом. У пациентов, начавших ферментозаместительную терапию в возрасте 13 лет и старше, ФЖЕЛ увеличилась на 12,8%, в то время как $ОФВ_1$ существенно не изменился.

Выживаемость анализировали у 117 из 121 пациента, включенного в первичное исследование; 103 из них получали галсульфазу. Во время периода наблюдения умерли 24 пациента. У больных, получавших и не получавших ферментозаместительную терапию, смертность составила 16,5% (17/103) и 50% (7/14), соответственно. С помощью метода Каплана-Мейера было показано, что лечение галсульфазой приводит к значительному увеличению выживаемости больных МПС VI. Сходные данные были получены с помощью модели пропорционального риска Кокса. Относительный риск смерти с поправкой на исходные возраст и экскрецию ГАГ с мочой у пациентов, получавших ферментозаместительную терапию, составил 0,11 (95% доверительный интервал 0,04-0,29). Это значение соответствует снижению риска смерти на 89%. Таким образом, результаты исследования показали, что длительная терапия галсульфазой не только улучшает рост, толерантность к физической нагрузке и показатели функции легких, но и увеличивает выживаемость больных МПС VI.

Улучшить результаты ферментозаместительной терапии, вероятно, можно путем более раннего ее применения. Опубликован положительный опыт лечения галсульфазой, начатого в возрасте до 5 лет, у 34 детей с МПС VI [25]. P. Harmatz и соавт. применяли галсульфазу в дозах 1,0 или 2,0 мг/кг в течение 52 недель у 4 детей в возрасте от 3,3 до 12,7 мес [26]. Средняя экскреция ГАГ с мочой снизилась примерно на 70% (с 870 до 220 мкг/мг креатинина) несмотря на образование антител к препарату. По эффективности и безопасности две дозы препарата не отмечались. Были отмечены стабилизация или улучшение некоторых показателей (рост, функция сердца, гепатоспленомегалия, дисморфизм лица), однако аномалии скелета и помутнение роговицы продолжали нарастать. Благоприятный эффект ферментозаместительной терапии был также отмечен в другом небольшом исследовании у 8 больных МПС VI, которым лечение назначали в возрасте от 10 дней до 6,5 мес и продолжали его в течение от 6 недель до 5,5 лет [27].

В Российской Федерации Наглазим был зарегистрирован позднее, чем в США и Европе, поэтому опыт применения препарата пока небольшой. А.С. Писарюк и соавт. описали 19-летнюю пациентку с МПС VI, у которой на фоне терапии галсульфазой через 24 месяца экскреция гликозаминогликанов достигла нормального уровня, уменьшились размеры печени и селезенки. Рост увеличился на 7 см, масса тела – на 5 кг, наблюдалось улучшение подвижности суставов, увеличилась толерантность к физической нагрузке, улучшились показатели суточного мониторирования АД, полисомнографии, прекратились головные боли и головокружение [28].

При наличии необратимых изменений органов и тканей пациентам с МПС VI приходится выполнять различные хирургические вмешательства, в том числе тонзиллэктомию, аденоидэктомию, наложение трахеостомы, протезирование тазобедренного сустава и клапанов сердца, декомпрессию при сдавлении спинного мозга или синдроме запястного канала. Важное значение имеет адекватное лечение рецидивирующих инфекций верхних и нижних дыхательных путей, применение муколитических средств для улучшения отхождения респираторных секретов и профилактики нарастающей обструкции дыхательных путей. Обоснована иммунизация гриппозной и пневмококковой вакциной. Пациенты с МПС VI должны находиться под наблюдением в крупных мультидисциплинарных лечебных учрежде-

ниях, способных обеспечить консультативную помощь различных специалистов.

Заключение

Заподозрить МПС VI у ребенка и подростка с тяжелой формой заболевания обычно несложно благодаря наличию характерных внешних признаков (карликовый рост, типичный дисморфизм лица, непропорциональное строение скелета и др.). Однако при медленном прогрессировании МПС VI подобные симптомы менее выражены, что затрудняет диагностику заболевания. Следует отметить, что выделение легкой формы МПС VI представляется спорным, так как в конечном итоге у всех больных развиваются те или иные серьезные осложнения. Кроме того, у подростков и взрослых с "медленно" прогрессирующим заболеванием может наблюдаться тяжелое поражение отдельных органов, которое быстро нарастает и требует оперативного вмешательства (например, протезирование тазобедренного сустава, имплантация искусственного клапана сердца, декомпрессия спинного мозга). Пациенты с МПС VI нуждаются в заместительной терапии галсульфазой, которая вызывает снижение или нормализацию экскреции ГАГ с мочой и оказывает благоприятное влияние на некоторые проявления заболевания.

1. Maroteaux P, Leveque B, Marie J, Lamy M. A new dysostosis with urinary elimination of chondroitin sulfate B. Presse Med 1963,71:1849-52.
2. Litjens T, Baker EG, Beckmann KR, Morris CP, Hopwood JJ, Callen DF. Chromosomal localization of ARSB, the gene for human N-acetylgalactosamine-4-sulphatase. Hum Genet 1989;82:67-8.
3. Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F, Miebach E, Bajbouj M, Whybra C, et al. Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. J Inherit Metab Dis 2005;28:1011-7.
4. Malm G, Lund AM, Mansson JE, Heiberg A. Mucopolysaccharidoses in the Scandinavian countries: incidence and prevalence. Acta Paediatr 2008;97:1577-81.
5. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. Orphanet J Rare Dis 2010;5:5.
6. Litjens T, Hopwood JJ. Mucopolysaccharidosis type VI: Structural and clinical implications of mutations in N-acetylgalactosamine-4-sulfatase. Hum Mutat 2001;18(4):282–95.
7. Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. Clin Genet 2004;66(3):208–13.
8. Swiedler SJ, Beck M, Bajbouj M, Giugliani R, Schwartz I, Harmatz P, et al. Threshold effect of urinary glycosaminoglycans and the walk test as indicators of disease progression in a survey of subjects with Mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). Am J Med Genet 2005;134A:144-50.
9. Новиков П.В., Семякина А.Н., Воинова В.Ю., Захарова Е.Ю., Воскобоева Е.Ю. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению мукополисахаридоза VI типа. 2013.
10. Shih SL, Lee YJ, Lin SP, Sheu CY, Blickman JG: Airway changes in children with mucopolysaccharidoses 6. Acta Radiol 2002;43:0-43.
11. Semenza GL, Pyeritz RE: Respiratory complications of mucopolysaccharide storage disorders. Medicine (Baltimore) 1988; 67:209-19.
12. Wippermann CF, Beck M, Schranz D, Huth R, Michel-Behnke I, Jungst BK. Mitral and aortic regurgitation in 84 patients with mucopolysaccharidoses. Eur J Pediatr 1995;154:98-101.
13. Chen MR, Lin SP, Hwang HK, Yu CH. Cardiovascular changes in mucopolysaccharidoses in Taiwan. Acta Cardiol 2005;60:51-3.
14. Azevedo AC, Schwartz IV, Kalakun L, Brustolin S, Burin MG, Beheregaray AP, et al. Clinical and biochemical study of 28 patients with mucopolysaccharidosis type VI. Clin Genet 2004;66:208-13.
15. Ashworth JL, Biswas S, Wraith E, Lloyd IC. Mucopolysaccharidoses and the eye. Surv Ophthalmol 2006;51:1-17.
16. Моисеев С.В., Новиков П.И., Рогова И.В., Фомин В.В. Мукополисахаридоз II типа (синдром Хантера): диагностика и современные подходы к лечению. Клин фармакол тер 2014;23(4):85-90.
17. Vairo F, Federhen A, Baldo G, Riegel M, Burin M, Leistner-Segal S, Giugliani R. Diagnostic and treatment strategies in mucopolysaccharidosis VI. Appl Clin Genetics 2015;8:245–55.
18. Wood T, Bodamer OA, Burin MG, et al. Expert recommendations for the laboratory diagnosis of MPS VI. Mol Genet Metab 2012;106(1):73–82.
19. hgmd.cf.ac.uk [homepage on the Internet]. The Human Gene Mutation Database. Available from: http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php. Accessed September 20, 2015.
20. Jurecka A, Zakharova E, Cimbalistiene L, et al. Mucopolysaccharidosis type VI in Russia, Kazakhstan, and Central and Eastern Europe. Pediatr Int 2014;56:520-5.
21. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz I, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al; MPS VI Phase 3 Study Group. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase B or rhASB) and follow-on, open-label extension study. J Pediatr 2006;148(4):533-9.
22. Harmatz P, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL, Miranda MC, et al; MPS VI Study Group. Long-term follow-up of endurance and safety outcomes during enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: Final results of three clinical studies of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. Mol Genet Metab 2008;94(4):469-75.
23. Harmatz P, Yu ZF, Giugliani R, Schwartz IV, Guffon N, Teles EL, et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: evaluation of long-term pulmonary function in patients treated with recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase. J Inherit Metab Dis 2010;33(1):51-60.
24. Giugliani R, Lampe C, Guffon N, Ketteridge, Teles E, Wraith J, et al. Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome) — 10 year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI survey study. Am J Med Genet 2014;164(8):1953–64.
25. Horovitz DD, Magalhaes TS, Acosta A, et al. Enzyme replacement therapy with galsulfase in 34 children younger than five years of age with MPS VI. Mol Genet Metab 2013;109(1):62–9.
26. Harmatz PR, Garcia P, Guffon N, Randolph LM, Shediac R, Braunlin E, et al. Galsulfase (Naglazyme®) therapy in infants with mucopolysaccharidosis VI. J Inherit Metab Dis 2014;37(2):277-87.
27. Lampe C, Atherton A, Burton BK, Descartes M, Giugliani R, Horovitz DD, et al. Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis II patients under 1 Yyear of age. JIMD Rep 2014;14:99-113.
28. Писарюк А.С., Лазарев П.В., Лобжанидзе Т.В., Шаваров А.А. Мукополисахаридоз VI типа: множественные висцеральные поражения и лечение Наглазимом. Клин фармакол тер 2014;23(3):76-81.

Mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux-Lamy syndrome)

S.V. Moiseev, P.I. Novikov, A.D. Meshkov, V.V. Fomin

Mucopolysaccharidosis type VI (MPS VI) - is a very rare autosomal recessive disorder caused by mutations in the *ARSB* gene, which lead to deficient activity of the lysosomal enzyme arylsulphatase B and accumulation of glycosaminoglycan (GAG) dermatan sulfate in different tissues and organs. Signs and symptoms of MPS VI (bone dysplasia, typical facial features, joints restriction, hepatosplenomegaly, valve disease, obstructive and restrictive lung failure, corneal opacification etc) frequently develop at young age and deteriorate rapidly though slow progression of disease is also possible in a proportion of patients and may lead to a delayed diagnosis. Although the analysis of urinary GAGs is a useful method, the diagnosis is based on the demonstration of the enzyme deficiency in leucocytes or fibroblasts, and/or on the identification of pathogenic mutations in the ARSB gene. Enzyme replacement treatment with Galsulfase is safe and effective in MPS VI. It improves growth, exercise tolerance and lung function. Early initiation of therapy may lead to a better outcome.

Key words. *Mucopolysaccharidosis type VI, Enzyme replacement.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (1), 85-90.

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Клинико-фармакологические и фармакоэкономические аспекты применения севеламера при хронической болезни почек

Г.В. Волгина[1], А.С. Колбин[2], О.Н. Котенко[3]

[1]Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,
[2]Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
[3]ГБУЗ "Городская Клиническая Больница 52 ДЗМ", Москва

Цель. Оценка медицинской технологии коррекции гиперфосфатемии у больных с терминальной стадией хронической болезни почек (ТХБП), находящихся на гемодиализе.

Материал и методы. Анализ проводили на основе моделирования клинических результатов применения севеламера и препаратов кальция.

Результаты. Утилитарная стоимость стратегии с использованием севеламера выше, что обусловлено большей продолжительностью жизни в ожидании трансплантата и большим количеством добавленных лет качественной жизни. Однако, вследствие большей эффективности и уменьшения частоты сосудистых осложнений, связанных с кальцификацией сосудов (острый инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия, аритмия), севеламер по сравнению с солями кальция не увеличивает расходы на лечение ТХБП. Стоимость терапии севеламером выше по сравнению с солями кальция на 64% (150 710,31 и 91 824,02 руб./пациент/год, соответственно), однако стоимость терапии осложнений ТХБП при применении севеламера на 86% ниже, чем при лечении солями кальция (60 286,76 и 172 190,76 руб./пациент/год, соответственно). Поэтому ежегодные суммарные прямые затраты на одного пациента в группе солей кальция на 8% выше, чем в группе севеламера (1 128 094,80 и 1 046 961,07 руб., соответственно). Необходимые дополнительные затраты при переходе от солей кальция на стратегию фосфатсвязывающей терапии севеламером не превышают порога готовности общества платить в отечественных условиях.

Заключение. Севеламер может быть рекомендован к возмещению в государственных (страховых) программах комплексного лечения больных с ТХБП, находящихся на гемодиализе.

Ключевые слова. *Севеламер, кальций, хроническая почечная недостаточность, анализ медицинских технологий.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (1), 91-96.

Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1

Распространенность хронической болезни почек (ХБП) составляет около 7% среди людей в возрасте ⩾30 лет и достигает 23-36% в возрасте ⩾64 лет [1,2]. Основные причины ХБП – различные заболевания почек и сахарный диабет, при котором ее распространенность выше, чем в общей популяции, и напрямую связана с длительностью диабета [3]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной смерти 40-50% пациентов с терминальной стадией ХБП, а ежегодная смертность диализных больных составляет 7-9,5% и в 30 раз превышает сердечно-сосудистую смертность в общей популяции [4,5]. Результаты многочисленных эпидемиологических, экспериментальных и клинических исследований показали, что системные нарушения минерально-костного обмена при ХБП (ХБП-МКН) тесно связаны с сердечно-сосудистой патологией (кардиоренальный синдром), поражением костной ткани и сосудистыми нарушениями (костно-сосудистая ось).

Ключевую роль в развитии ХБП-МКН играет гипер-

фосфатемия, стимулирующая секрецию остеоцитами фосфатрегулирующего гормона − фактора роста фибробластов (FGF-23), который ингибирует реабсорбцию фосфора, снижая в проксимальном канальцевом эпителии активность белков Na-Pi котранспортеров (Na-Pi 2a и Na-Pi 2c) и синтез $1,25(OH)_2D$, увеличивает уровни паратиреоидного гормона. Гиперфосфатемия представляет собой один из наиболее важных факторов риска серьезных клинических осложнений и общей и сердечно-сосудистой смертности [6-8]. В 2004 г. G. Block и соавт. [6] в когортном исследовании у 40538 диализных пациентов установили, что гиперфосфатемия является независимым предиктором смертности. Даже незначительное повышение содержания фосфора в сыворотке у пациентов с умеренно сниженной функцией почек сопряжено с увеличением риска смерти [9]. Установлена взаимосвязь между уровнями сывороточного фосфора, сердечно-сосудистыми событиями и риском смерти в общей популяции, а также у пациентов с ИБС без ХБП и у здоровых людей в возрасте от 18 до 30 лет [10]. Взаимосвязь между фосфором и ССЗ может быть объяснена ускоренной сосудистой кальцификацией, связанной с гиперфосфатемией, а также с применением чрезмерных доз кальцийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов (ФСП) и витамина D [11,12].

Коррекция гиперфосфатемии путем снижения потребления фосфора с пищей, увеличения элиминации при диализе и уменьшения абсорбции в кишечнике − это одна из основных целей профилактики ХБП-МКН [13]. Для уменьшения всасывания фосфора в кишечнике применяют ФСП, которые эффективно снижают сывороточную концентрацию фосфора и оказывают благоприятное влияние на исходы кальцификации. В проспективном когортном исследовании более чем у 10000 диализных пациентов лечение ФСП, начатое в первые 3 месяца диализа, ассоциировалось с увеличение выживаемости в течение 1 года по сравнению с таковой у пациентов, не получавших ФСП [14].

Севеламер − это ФСП, который не содержит кальций и оказывает выраженное и стабильное действие на сывороточную концентрацию фосфора [15]. Севеламер в Российской Федерации отнесен к жизненно необходимым и важнейшим лекарственным препаратам [16], что обусловлено как его эффективностью, так и социальной значимостью. Эффективность севеламера изучена в многочисленных исследованиях и подтверждена мета-анализами, в которых его чаще всего сравнивали с кальцийсодержащими ФСП.

В проспективном рандомизированном исследовании TTG (Treat-to-Goal) сравнивали влияние севеламера и карбоната кальция на содержание фосфора в сыворотке крови, прогрессирование кальцификации коронарных артерий и аорты и параметры костного метаболизма. У пациентов, получавших карбонат кальция, была выше частота эпизодов гиперкальциемии (16 и 5%, соответственно; p=0,04) и чаще отмечалось прогрессирование кальцификации коронарных артерий (25 и 6%; p=0,02) и аорты (28 и 5%; p=0,02) [17]. В проспективном рандомизированном исследовании DCOR (Dialysis Clinical Outcomes Revisited) у 2103 пациентов, находившихся на гемодиализе в течение 2 лет, частота госпитализаций и смертность среди пациентов старше 65 лет при лечении кальцийсодержащими ФСП были достоверно выше, чем в группе севеламера [18].

Севеламер в десять раз снижает риск смерти от сердечно-сосудистых причин по сравнению с кальцийсодержащими ФСП (отношение шансов [ОШ] 0,09; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,04-0,19; p<0,001). Общая смертность (но не смертность от причин, не связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями) также снизилась в группе севеламера (ОШ 0,20, 95% ДИ 0,13-0,31; p<0,001; и ОШ 0,63, 95% ДИ 0,31-1,25; p=0,2, соответственно). Полученные данные свидетельствовали о том, что улучшение выживаемости было связано с влиянием препаратов на сердечно-сосудистую систему [19]. Косвенно о справедливости такого вывода можно судить по результатам мета-анализа 31 крупного исследования (4395 пациентов), в котором установлено, что севеламер замедляет процесс образования кальцинированных атеросклеротических бляшек в аорте и коронарных артериях [20]. При этом подтверждены статистически значимые различия между сывороточными концентрациями кальция и фосфора при применении севеламера и кальцийсодержащих ФСП.

Важно отметить, что сопоставимые по степени влияния на содержание фосфора в крови дозы севеламера и кальция практически совпадают. Однако кальцийсодержащие ФСП назначают в дозах, превышающих максимально рекомендуемое суточное потребление кальция в общей популяции, − 2 г элементарного кальция [21]. Для воздействия на гиперфосфатемию больному, находящемуся на гемодиализе, требуется в среднем 6,5 г кальция карбоната или 5,7 г кальция ацетата в сутки [22]. Доля элементарного кальция в составе карбоната и ацетата кальция составляет 40% и 25%, соответственно, поэтому с этими препаратами в организм может поступать 2,6 г и 1,4 г элементарного кальция, что представляется весьма опасным вследствие процессов, описанных выше. С учетом данных о неблагоприятной роли избыточного кальция в организме при ХБП в последнее время все чаще рекомендуют не превышать общее суточное его потребление, как с пищей, так и в виде лекарственных препаратов, более 1 г (в пересчете на элементарный кальций), однако низкие дозы солей кальция не обеспечивают требуемое связывание фосфора в организме [23].

ФСП, содержащие и не содержащие кальций, оказывают сходное влияние на гиперфосфатемию, но по-разному действуют на артериальные сосуды: первые повышают риск кальцификации сосудов и связанную с ней сердечно-сосудистую и общую смертность, в то время как севеламер замедляет кальцификацию и уменьшает риск смерти от ССЗ у больных с ХБП.

Описанные выше эффекты севеламера приводят к снижению расходов на лечение больных с ХБП по

сравнению с препаратами кальция [24]. Несмотря на более высокую стоимость севеламера в конечном итоге общие медицинские затраты на лечение больных с ХБП, получающих лечение гемодиализом, ниже, чем при применении солей кальция. Экономия в будущем связана с меньшими затратами на лечение сердечно-сосудистых осложнений, прямая связь которых с потреблением кальция у таких больных давно установлена [25].

Несмотря на статус "жизненно важного препарата" в нашей стране, севеламер еще недоступен всем в нем нуждающимся, главным образом, потому, что большинство больных с терминальной стадией ХБП являются инвалидами с невысоким доходом. Препарат закупается для нужд стационаров в незначительных количествах, поскольку требуется длительный, а, следовательно, амбулаторный его прием. Отсутствие севеламера в программе государственного возмещения (ОНЛС) не позволяет надеяться на увеличение продолжительности жизни больных ХБП, получающих лечение гемодиализом, поскольку один из основных факторов риска смерти – кальцификация сосудов – не устраняется. Кроме того, кальцификация сосудистого ложа почки может сделать невозможным адекватное выполнение трансплантации почки и привести к отторжению трансплантата.

Целью настоящего экономического анализа было определение целесообразности государственного (страхового) возмещения затрат на севеламер в рамках медицинской технологии коррекции гиперфосфатемии у больных с ТХБП с учетом предупреждения сердечно-сосудистых событий.

Материал и методы

Клинико-экономический анализ проводили с помощью общепринятых подходов [26,27]. Для фармакоэкономической оценки использовали анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis – CEA) с определением показателя "затраты-эффект" (cost-effectiveness ratio – CER) по следующей формуле: CER = DC : Ef, где DC – прямые затраты (direct costs), Ef – эффект (effectiveness).

Прямые затраты (DC) включали в себя (1) стоимость лечения основного заболевания (ТХБП) – затраты на гемодиализ, периодические госпитализации; (2) стоимость курса лекарственной терапии, направленной на коррекцию гиперфосфатемии; (3) стоимость терапии осложнений ТХБП. Под эффективностью понимали (1) количество лет общей выживаемости (ОВ) и (2) количество выполненных операций по трансплантации почки. Данные о затратах и эффективности были получены в результате Марковского моделирования.

Также рассчитывали инкрементальный показатель "стоимость-эффект" (ICER – incremental cost-effectiveness ratio) по следующей формуле: ICER = (DC1 метода – DC2 метода) : (Ef1 метода – Ef2 метода). Данный анализ отражает дополнительные затраты на предотвращение одного случая смерти и/или сохранение одного года жизни. Если расчетный показатель меньше "порога готовности общества платить", то стратегия признается приемлемой для государственного (страхового) возмещения. Согласно рекомендациям ВОЗ, "порог готовности общества платить" рассчитывают как трехкратный внутренний валовой продукт на душу населения [28]. Затраты на препараты оценивали на основании данных официального сайта информации о размещении госзаказов в Российской Федерации [29] и других источников [30,31].

Использовали модель "анализа принятия решений" в соответствии с рекомендациями международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [26]. Модель строили на основании рандомизированных многоцентровых клинических исследований севеламера и солей кальция у диализных пациентов с ТХБП. Учитывали возраст и пол пациентов, длительность диализа и сопутствующую патологию. ОВ оценивали с помощью метода Каплана-Мейера [32]. В каждой из ветвей модели были проанализированы затраты и эффективность в группе из 1000 пациентов. Затем для каждой группы рассчитывали стоимость лечения одного пациента. В модели использовали севеламер в дозе 4,8 г/сут и кальция карбонат в дозе 4,9 г/сут.

Считалось, что терапия продолжается до момента трансплантации почки или летального исхода. Далее пациенты "входили" в цикл Маркова. Было также сделано допущение, что после трансплантации почки любую терапию прекращали; при этом прямые затраты, связанные с иммуносупрессией и поддерживающей терапией после трансплантации, не учитывали. Длительность цикла – 4 месяца, горизонт моделирования – 15 лет. Данные исследований показывают, что трансплантация почки существенно повышает продолжительность и качество жизни пациентов [33]. Таким образом, в настоящем исследовании при оценке QALY исходили из того, что время от трансплантации почки до конца горизонта моделирования признается как количество лет жизни с улучшением ее качества.

Стоимость болезни оценивали для каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Если менее дорогостоящая стратегия была также более эффективной, то ее считали доминирующей альтернативой. Все затраты и результаты

ТАБЛИЦА 1. Исходные данные для фармакоэкономического анализа

Параметр	Севеламер	Карбонат кальция
Суточная доза (г)	4,8	4,9
Стоимость упаковки (руб.)	800 мг №180	500 мг №10
	9 660,0	256,0
Стационарная помощь		
Средняя частота госпитализаций (на пациент в год) [34]	2,1	2,9
Средняя длительность госпитализаций (дней) [34]	16,6	21,8
Стоимость 1 койко-дня [35]	1 293,8	1 293,8
Амбулаторная помощь		
Частота визитов в месяц [32]	1	1
Стоимость визита (руб.) [35]	218,1	218,1
Гемодиализ		
Частота гемодиализа	Через день	Через день
Стоимость сеанса (руб.) [35]	4 138,48	4 138,48
Нестабильная стенокардия		
Частота в год	0,0533	0,08
Стоимость (руб./случай) [36]	177 572,12	177 572,12
Острый инфаркт миокарда		
Частота в год	0,0213	0,032
Стоимость (руб./случай) [36]	230 613,18	230 613,18
Инсульт		
Частота в год	0,0213	0,032
Стоимость (руб./случай) [36]	230 613,18	230 613,18
Аритмия		
Частота в год	0,0107	0,016
Стоимость (руб./случай) [36]	9 526,0	9 526,0

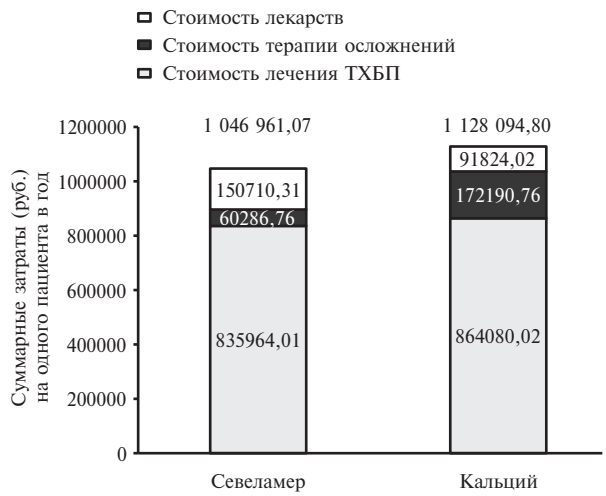

Рис. 1. Структура суммарных прямых затрат на лечение одного пациента в год

дисконтировали на 5% в год.

Были проведены многократные односторонние исследования чувствительности для проверки устойчивости полученных результатов моделирования к изменениям летальности и затрат (изменения параметров последовательно от 75 до 125%).

Оценочная модель определяет стоимость болезни, вероятность развития тех или иных событий в различных моделях – частоту эффективного лечения, а также частоту осложнений. Исходные экономические данные представлены в табл. 1. В перечень прямых затрат были включены также затраты на стационарное лечение сердечно-сосудистых осложнений – острого инфаркта миокарда, мозгового инсульта, аритмии (табл. 1). Частоту сердечно-сосудистых осложнений брали из клинических исследований [37-39].

Результаты

Расчетные прямые затраты включали в себя затраты на гемодиализ и госпитализации, стоимость ФСП и фармакотерапии сердечно-сосудистых осложнений ТХБП (рис. 1). В структуре прямых затрат при применении обеих стратегий доминировала стоимость лечения ТХБП. Стоимость терапии севеламером на одного пациента в год была на 64% выше, чем солями кальция (150 710,31 и 91 824,02 руб., соответственно), однако стоимость терапии осложнений ТХБП при применении севеламера была на 86% ниже, чем при назначении солей кальция (60 286,76 и 172 190,76 руб. на пациента в год, соответственно). Поэтому ежегодные суммарные прямые затраты на одного пациента были выше в группе солей кальция на 8% – 1 128 094,80 и 1 046 961,07 руб., соответственно. Меньшая стоимость терапии осложнений ХБП при применении севеламера связана с более низкой частотой событий в этой группе (рис. 2).

Параметры CER и ICER (рис. 3, табл. 2) свидетельствуют о том, что суммарные затраты и эффективность (по общей выживаемости и ее длительности) выше при применении севеламера. При переходе от стратегии применения солей кальция к технологии с использованием севеламера для получения одного дополнительного года жизни необходимо дополнительно затратить 998 774 руб. на одного пациента, что ниже порога готовности общества платить (возмещать стоимость препарата с помощью государственного или страхового субсидирования).

В группе севеламера расчетное количество возможных трансплантаций было на 123% выше, чем в группе препарата кальция (рис. 4). Поскольку трансплантация почки существенно продлевает жизнь и улучшает ее качество у таких пациентов, крайне важным представляется оценка времени ожидания трансплантации. В группе применения севеламера расчетное максимальное число лет до трансплантации составило 15 лет, в группе солей кальция – только 5 лет.

Обсуждение

Таким образом, применение севеламера более затратно, чем применение солей кальция, исключительно за счет того, что пациенты при лечении севеламером живут дольше и дольше получают терапию. Однако затраты на одного пациента в год при применении севеламера ниже, при этом разница в суммарных затратах на одного пациента в год составляет 8%. Анализ чувствительности показал, что прямые затраты на одного пациента в течение года при терапии севеламером и солями кальция не различаются. Это означает, что с точки зрения бюджетных затрат обе стратегии терапии эквивалентны и взаимная их смена не приведет к необходимости дополнительного бюджетного финансирования. При этом эффективность севеламера существенно выше по сравнению с препаратами кальция, а при лечении севе-

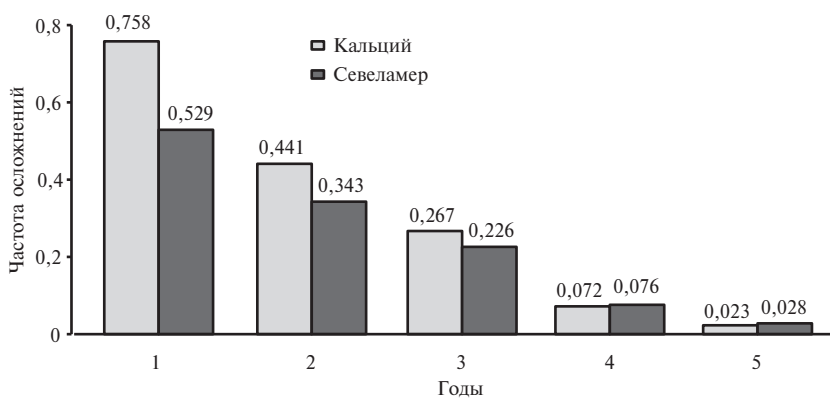

Рис. 2. Частота осложнений ХБП по годам при коррекции гиперфосфатемии севеламером и кальцием (на 1000 пациентов)

ТАБЛИЦА 2. Коэффициент ICER: соотношение суммарных затрат и общей выживаемости (из расчета на 1 пациента)

	Прямые затраты (руб.)	Прирост (руб.)	Продолжительность жизни (лет)	Изменение (лет)	ICER (руб.)
Севеламер	4 873 993	2 917 135	4,66	2,93	998 774
Соли кальция	1 956 858	-	1,73	-	-

Рис. 3. Соотношение затрат и общей выживаемости в расчете на одного пациента (коэффициент CER). Размер кружка - коэффициент CER (руб. на пациента в год)

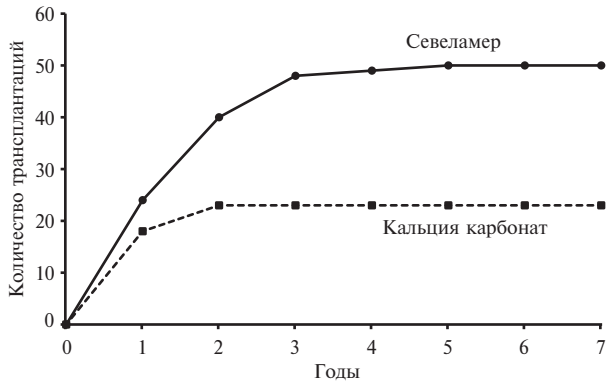

Рис. 4. Расчетная динамика количества трансплантаций по годам (на 100 больных ТХБП)

ламером вероятность сердечно-сосудистых катастроф в период ожидания трансплантата намного ниже.

Заключение

Применение севеламера с целью коррекции гиперфосфатемии у пациентов с ТХБП приводит к увеличению средней продолжительности жизни и достоверному снижению риска смертельного исхода в результате сердечно-сосудистых событий (по данным мета-анализа на 22%) [7]. Необходимые дополнительные затраты при переходе от солей кальция на стратегию фосфатсвязывающей терапии севеламером не превышают порога готовности общества платить в отечественных условиях. В пределах планового годового периода затраты на терапию севеламером и солями кальция не различаются, а применение севеламера является экономически оправданным, поскольку дополнительная выгода в виде большей эффективности и лучшей безопасности не сопряжена с необходимостью дополнительного бюджетного финансирования. С учетом экономической выгоды применения севеламера он может быть рекомендован к возмещению по линии государственных программ.

1. Brück K, Jager KJ, Dounousi E, et. al. Methodology used in studies reporting chronic kidney disease prevalence: a systematic literature review. Nephrol Dial Transplant 2015;30 Suppl 4:iv6-16.
2. Taal MW. Chronic kidney disease in older people - diagnosis, aetiology and consequences. Curr Opin Nephrol Hypertens 2015;24(6):475-9.
3. Hobeika L, Hunt KJ, Neely BA, Arthur JM. Comparison of the rate of renal function decline in nonproteinuric patients with and without diabetes. Am J Med Sci 2015;350(6):447-52.
4. Denker M, Boyle S, Anderson AH, et al. Chronic renal insufficiency cohort study (CRIC): overview and summary of selected findings. Clin J Am Soc Nephrol 2015;10(11):2073-83.
5. Couzer WG, Remuzzi G, Mendis S, et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. Kidney Int 2011;80:1258-70.
6. Block G, Klassen P, Lazarus J, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol 2004;15:2208–18.
7. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. Lancet 2013;382(9900):1268-74.
8. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011;305(11):1119–27.
9. Felsenfeld AJ, Levine BS, Rodriguez M. Pathophysiology of calcium, phosphorus, and magnesium dysregulation in chronic kidney disease. Semin Dial 2015;28(6):564-77.
10. Dhingra R, Sullivan L, Fox C, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. Arch Intern Med 2007;167:879–85.
11. Cozzolino M, Missaglia E, Ortiz A, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. Recenti Prog Med 2010;101(11):442-52.
12. Shroff R. Phosphate is a vascular toxin. Pediatr Nephrol 2013;28(4):583-93.
13. Manghat P, Sodi R, Swaminathan R. Phosphate homeostasis and disorders. Ann Clin Biochem 2014;51(Pt. 6):631-56.
14. Isakova T, Gutierrez OM, Chan E, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis J Am Soc Nephrol 2009;20(2):388-96.
15. Rodríguez-Osorio L, Zambrano DP, Gracia-Iguacel C, et al. Use of sevelamer in chronic kidney disease: beyond phosphorus control. Nefrologia 2015;35(2):207-17.
16. Распоряжение Правительства Российской Федерации №2782-р от 30.12.2014.
17. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Treat to Goal Working Group Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. Kidney Int 2002;62(1):245-52.
18. St Peter WL, Liu J, Weinhandl E, Fan Q. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. Am J Kidney Dis 2008;51(3):445–54.
19. Di Iorio B, Molony D, Bell C, et al. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. Am J Kidney Dis 2013;62(4):771-8.
20. Wang C, Liu X, Zhou Y, et al. New conclusions regarding comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders in coronary-artery calcification for dialysis patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2015;10(7):e0133938.
21. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Institute of Medicine. National Academic Press, Washington, DC; 2011.
22. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
23. Taksande SR, Worcester EM. Calcium supplementation in chronic kidney disease.

Expert Opin Drug Saf 2014;13(9):1175-85.
24. Ruggeri M, Bellasi A, Cipriani F, et al. Sevelamer is cost effective versus calcium carbonate for the first-line treatment of hyperphosphatemia in new patients to hemodialysis: a patient-level economic evaluation of the INDEPENDENT-HD study. J Nephrol 2015;28(5):593-602.
25. Ossareh S. Clinical and economic aspects of sevelamer therapy in end-stage renal disease patients. Int J Nephrol Renovasc Dis 2014;7:161-8.
26. Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices - Modeling Studies. Value Health 2003;6(1):9-17.
27. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология – практика приемлемых решений. Ред. В.Б.Герасимов, А.Л.Хохлов, О.И.Карпов. М.:Медицина, 2005, 352 с.
28. McIntosh E, Donaldson C, Ryan M. Recent advances in the methods of cost-benefit analysis in healthcare. Matching the art to the science. Pharmacoeconomics 1999;15(4):357-67.
29. http:www.zakupki.gov.ru (обращение к ресурсу 1 декабря 2015 г.).
30. http:www.pharmindex.ru (обращение к ресурсу 1 декабря 2015 г.).
31. http:grls.rosminzdrav.ru (обращение к ресурсу 1 декабря 2015 г.).
32. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958;53:457-81.
33. Molnar-Varga M, Molnar MZ, Szeifert L, et al. Health-related quality of life and clinical outcomes in kidney transplant recipients. Amer J Kidney Dis 2011; 58(3):444-52.
34. Suki WN. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients: results of a randomized clinical trial. J Ren Nutr 2008; 18(1):91-8.
35. Постановление Правительства Российской Федерации от 18 октября 2013 г. N 932 "О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов".
36. Колбин А.С., Бисерова И.Н., Балыкина Ю.Е. и соавт. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации. Клин фармакол тер 2010;19(4):17-22.
37. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. Kidney Int 2007;72(9): 1130-7.
38. Ammirati AL, Dalboni MA, Cendoroglo M, et al. The progression and impact of vascular calcification in peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int 2007;27(3): 340-6.
39. Jamal SA, Fitchett D, Lok C, et al. The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. Nephrol Dial Transplant 2009;24(10):3168-74.

Clinical pharmacology and pharmacoeconomic of sevelamer in chronic kidney disease

G. Volgina, A. Kolbin, O. Kotenko

Aim. Health technology appraisal of sevelamer and calcium phosphate binders in hemodialysis patient with end stage renal disease (ESRD).

Material and methods. Modelling of published clinical outcomes was used for pharmacoeconomic evaluation of two strategies of treatment.

Results. Sevelamer is more expensive than calcium carbonate but it reduces a risk of cardiovascular events (acute myocardial infarction, stroke, angina pectoris, arrhythmia) compared with calcium salts. Sevelamer strategy was associated with the higher annual costs for the drug treatment by 64% (150 710,31 and 91 824,02 RUR/patient, respectively) but the lower annual costs for the treatment of cardiovascular complications by 86% (60 286,76 and 172 190,76 RUR/patient, respectively) compared with calcium phosphate binders. Therefore, total annual costs for one patient in the calcium salt group were 8% higher vs sevelamer group (1 128 094,80 vs 1 046 961,07 RUR). Additional costs for substitution of calcium for sevelamer did not exceed a willingness to pay from the Russian society point of view.

Conclusion. Sevelamer can be recommended for reimbursement in hemodialysis patients.

Key words. *Sevelamer, calcium-phosphate binders, chronic kidney disease, health technology appraisal.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (1), 91-96.