КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2016, том 25, номер 5. Издается 4 раза в год с 1992 г. Индекс 71305

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.С.МОИСЕЕВ *профессор, акад. РАН*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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, Москва*

А.ЗАНКЕТТИ *университет Милана, Италия*

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

А.Я.ИВЛЕВА *профессор, Москва*

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

Ж.Д.КОБАЛАВА *профессор, зав. кафедрой 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, НИИ ревматологии, зав. кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

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

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

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

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

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

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

РЕДАКТОР

С.В.МОИСЕЕВ *профессор*

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

5 **Стойкие заблуждения современной гастроэнтерологии**
Я.С. Циммерман

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

14 **Развитие персонализированной медицины в России: взгляд клинического фармаколога**
В.Г. Кукес, Ю.В. Олефир, А.Б. Прокофьев, Е.В. Ших, В.Ф. Маринин, Г.В. Раменская, А.Л. Хохлов, М.В. Журавлева, Е.Ю. Демченкова, А.С. Жестовская, С.Г. Руднев, Д.А. Сычев, Н.А. Румянцев, Т.В. Александрова

ЛЕКЦИЯ

18 **Диагностика и лечение головокружения**
Л.М. Антоненко

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

23 **Поражение почек при различных вариантах АНЦА-ассоциированных васкулитов**
Н.М. Буланов, С.В. Моисеев, П.И. Новиков, Е.И. Кузнецова, А.Д. Мешков, Е.А. Макаров, Л.В. Козловская, Н.А. Мухин

30 **Диагностика и лечение пароксизмальной ночной гемоглобинурии по данным регистра Оренбургской области**
Г.Б. Кучма, Л.К. Козлова, С.А. Лебеденко, Е.Н. Шевель

34 **Позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой в ранней диагностике гигантоклеточного артериита**
В.А. Манукова, И.П. Асланиди, О.В. Мухортова, Т.А. Катунина, М.С. Рудас, П.И. Новиков, А.Д. Мешков

40 **Гликемический контроль у больных с цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа**
К.В. Антонова, М.М. Танашян, М.Ю. Максимова, А.А. Шабалина, Т.И.Романцова

45 **Значение биоимпедансного векторного анализа в диагностике субклинического застоя крови у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности**
Б.М. Маматов, С.В. Виллевальде, А.С. Клименко, Ж.Д. Кобалава

50 **Оценка безопасности и эффективности генно-инженерных биологических препаратов при ревматических заболеваниях**
А.В. Елонаков, М.В. Соколова, Л.В. Иваницкий, Д.Б. Курятников, Е.С. Бодылева, Т.Я. Селезнева

54 **Клинические особенности цереброваскулярной патологии при *ph*-негативных миелопролиферативых заболеваниях**

М.М. Танашян, П.И. Кузнецова, И.Н. Суборцева, А.Л. Меликян

57 **Оценка эффективности комбинированных методов лечения артрозов крупных суставов**

А.В. Королев, Д.В. Газзаев, Х.М. Кургинян

60 **Влияние антигипертензивной терапии на клинические проявления и ремоделирование левого желудочка у пациентов с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса**

А.Г. Душина, Р.А. Либис

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

64 **Симепревир в комбинации с софосбувиром в лечении больных хроническим гепатитом С, инфицированных HCV 1 генотипа**

Э.З. Бурневич, Е.Н. Никулкина, С.Е. Щаницына

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

72 **Частота нежелательных реакций при использовании кеторолака в реальной клинической практике России: анализ спонтанных сообщений врачей по данным системы Фармаконадзора за 2011-2016 гг.**

А.Е. Каратеев, М.В. Журавлева

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

80 **Комплексная клинико-экономическая экспертиза применения омализумаба при тяжелой неконтролируемой бронхиальной астме в России**

А.С. Колбин, Л.С. Намазова-Баранова, Е.А. Вишнева, М.Ю. Фролов, Т.Л. Галанкин, А.А. Алексеева, Е.А. Добрынина

87 **Фармакоэкономический анализ терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стационарных условиях**

Е.Э.Видякина, С.В. Мальчикова

e-mail: clinpharm@mtu-net.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2017, 1-5

1 Гастроэнтерология, гепатология
Антитромботические средства
Ревматология

2 Антимикробная химиотерапия
Дерматология
Проблемы эндокринологии

3 Кардиология: факторы риска
(специальный выпуск)

4 Кардиология
Ревматология
Проблемы урологии

5 Пульмонология
Нефрология
Неврология и психиатрия

ИНДЕКСЫ 71305 и 47217 каталога Роспечати

ИНФОРМАЦИЯ О ПОДПИСКЕ

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

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

ООО "ФАРМАПРЕСС". ИНН 7717030876, КПП 771701001. Расчетный счет 40702810300010188331 в 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.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Стойкие заблуждения современной гастроэнтерологии

Я.С. Циммерман

ГБОУ ВПО "Пермский государственный медицинский университет имени Е.А. Вагнера", Пермь

Каждый человек может заблуждаться,
но упорствовать в своих заблуждениях
может только глупец
Марк Туллий Цицерон (106–43 гг. до н.э.)

Тысячи путей ведут к заблуждению,
к истине – только один
Жан-Жак Руссо (1712–1778 гг.)

В статье с критических позиций рассматривается концепция о ведущей роли бактерии *Helicobacter pylori* в развитии основных гастродуоденальных заболеваний – хронического гастрита, язвенной болезни и рака желудка. Приводятся аргументы и факты, которые доказывают невозможность существования функциональных желудочно-кишечных расстройств (синдромов функциональной гастродуоденальной диспепсии и раздраженной кишки) без предшествующих им морфологических изменений, недопустимость подмены нозологического диагноза синдромным диагнозом, использования плацебо в клинических испытаниях новых лекарственных средств. Приводятся аргументы, что публикуемые рекомендации согласительных совещаний (консенсусов) противоречат основным принципам медицины, основанной на доказательствах. Обсуждаются некоторые терминологические вопросы медицины.

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (5), 5-13.

В современной гастроэнтерологии наблюдаются, как нам представляется, две ошибочные тенденции: (1) неистребимая приверженность к восприятию взглядов и идей, превалирующих в зарубежных научных публикациях, и стремление рассматривать их как нечто, не подлежащее сомнению и критике, как "истину в последней инстанции" и (2) склонность слепо следовать "модным" научным взглядам (веяниям) на многие актуальные гастроэнтерологические проблемы.

Выдающийся российский патолог В.В. Серов (1924–2007 гг.) еще в 1992 году констатировал: "*Некоторые принципиальные положения отечественные ученые рассматривают "под гипнозом" зарубежных авторов*" [1]. А известный кардиолог Е.И.Чазов (род. 1929 г.) утверждал: "*Лучший судья в науке – это время, история медицины все ставит на свое место – настоящее и наносное – "модное*" [2].

Так, по нашему мнению, чрезмерно преувеличена роль инфекции, вызванной *Helicobacter pylori* (Hp), в развитии гастродуоденальных заболеваний. При этом игнорируются множащиеся с каждым годом новые достоверные факты, опровергающие ведущую роль этих бактерий в происхождении таких распространенных гастроэнтерологических заболеваний, как хронический гастрит, язвенная болезнь и рак желудка.

Вызывает принципиальные возражения концепция, декларирующая возможность существования функциональных желудочно-кишечных расстройств без предшествующих им структурных изменений (синдром функциональной гастродуоденальной диспепсии, синдром раздраженной кишки), якобы не имеющих морфологического эквивалента.

Мы считаем недопустимым постоянно практикуемое зарубежными исследователями использование плацебо ("пустышки") в клинических исследованиях новых лекарственных средств, не получив от пациентов свободного согласия на эти исследования, желательно – в письменном виде.

Неприемлема для клинициста и подмена нозологического синдромным диагнозом, получившая распространение за рубежом (синдром функциональной

Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

диспепсии и синдром раздраженной кишки), и придание последнему статуса окончательного диагноза.

Вызывают неприятие также многочисленные "консенсусы" (согласительные совещания) и составленные на их основе рекомендации по диагностике и лечению, поскольку они противоречат основным принципам медицины, основанной на доказательствах. В частности, можно вспомнить "Маастрихтский консенсус-1–4", посвященный показаниям к эрадикации Hp при Hp-ассоциированных гастродуоденальных заболеваниях, методам диагностики Hp-инфекции и ее эрадикационной терапии; "Римский консенсус (критерии)-1-4", регламентирующий диагностику и лечение так называемых функциональных желудочно-кишечных расстройств; "Киотский консенсус", рассматривающий принципы этиологической классификации и морфологические критерии хронического гастрита, и др. Их авторы-составители не считаются с тем, что при этом игнорируются такие важные элементы познания, как логика клинического мышления, анализ и синтез клинических фактов; снижается компетентность врача, его гуманность, способность совершенствовать свое искусство врачевания. Врач становится простым техническим исполнителем изложенных рекомендаций, что противоречит основным принципам врачебной деятельности.

Еще в XIX веке известный немецкий философ Людвиг Фейербах (1804–1872 гг.) утверждал: "*Только тот, кто мыслит, свободен и самостоятелен*".

Существуют и другие заблуждения, дискуссионные и спорные проблемы гастроэнтерологии, требующие объективного рассмотрения и решения.

Для прогресса науки дискуссия абсолютно необходима. Нам импонирует высказывание древнегреческого историка Геродота, жившего в V веке до нашей эры, который утверждал: "*Если не высказаны противоположные мнения, то не из чего выбрать наилучшее*".

Роль Hp-инфекции в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта

Начать следует с наиболее актуальной проблемы – роли Hp-инфекции в развитии таких заболеваний, как хронический гастрит, язвенная болезнь и рак желудка. Как известно, Hp – весьма распространенная грамотрицательная микроаэрофильная бактерия спиралевидной формы, которой инфицировано 35–50% населения Европы и Северной Америки и 90–95% жителей развивающихся стран Азии, Африки и Латинской Америки, – в среднем, 60% популяции планеты. Hp – это неинвазивный микроорганизм, жизнедеятельность которого ограничена слизистой оболочкой желудка: надэпителиальной слизью, наружной поверхностью однослойного цилиндрического эпителия желудка и отчасти межклеточного пространства.

Важно отметить следующие особенности Hp-инфекции: (1) большинство инфицированных Hp людей (70%) – это здоровые бактерионосители, часто – на протяжении всей жизни; (2) клинические последствия жизнедеятельности Hp в желудке человека в виде различных гастродуоденальных заболеваний наблюдаются только у 1% инфицированных [3]; при колонизации слизистой оболочки желудка Hp клиническая симптоматика полностью отсутствует [4,5]. Эти факты позволили известному российскому микробиологу С.В. Сидоренко высказать следующее суждение: "*Широкое распространение Hp-инфекции среди лиц без признаков патологии – это весомый аргумент, опровергающий ведущую роль Helicobacter pylori в развитии гастродуоденальных заболеваний*" [6].

Сторонники концепции о главенствующей роли Hp в развитии гастродуоденальной патологии утверждают, будто в желудке у этих бактерий нет конкурентов, а в случае обнаружения других микроорганизмов объявляют их транзиторной микрофлорой, не способной колонизировать желудок. Вместе с тем, проведенное нами (при участии микробиологов) изучение микробиоты желудка, выполненное с помощью современных микробиологических методов, полностью опровергает это утверждение. Так, у пациентов с хроническим гастритом в 82,1±7,2% случаев в антральном отделе были выявлены 105 видов микроорганизмов, колонизирующих слизистую оболочку желудка, причем доминировали не Hp, а стрептококки (52,5±4,4%), стафилококки (23,0±2,1%), энтеробактерии (9,8±2,8%), коринебактерии (9,8±3,0%) и грибы рода *Candida* (19,7±1,7%). Hp были обнаружены в 18±3,6% случаев, причем всегда в ассоциации с другой микробиотой [7,8]. Выделенная из слизистой оболочки желудка микрофлора обладала, как правило, адгезивностью, в значительной части случаев инвазивностью (в отличие от Hp) и патогенными свойствами (45,5±6,7%), в том числе уреазной активностью (27,3±0,6%). Это позволило считать выявленные в желудке микроорганизмы не транзиторной, а мукозной микрофлорой (М-микрофлорой) [8], способной обусловить развитие инфекционно-воспалительного процесса в желудке (хронический гастрит).

При язвенной болезни, как было нами установлено, периульцерозную зону колонизируют 93 вида микроорганизмов, которые были выявлены у 90,5% больных. Среди них преобладали стрептококки (57,1±3,1%), *Helicobacter pylori* (52,4±3,0%), грибы рода *Candida* (40,5±1,5%), энтеробактерии (9,5±3,0%), коринебактерии (7,1±2,3%) и др., чаще всего в виде микробных ассоциаций (69,4%). Признаки патогенности установлены у 56,4±6,7% из них [7,8].

Известные ученые-гастроэнтерологи M.J. Braser и S. Falkov (США) также указывают, что "*Помимо Hp, в желудке обнаруживают многочисленные другие виды бактерий*" [9]. Подтверждают полученные нами данные и отечественные гастроэнтерологи [10].

Таким образом, в желудке у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью определяется не геликобактериоз, а дисбактериоз гастродуоденальной зоны, причем значительная часть выделенной микробиоты обладает патогенными свойствами и может способствовать развитию хронического гастрита и язвенной болез-

ни, наряду с Hp, а, весьма вероятно, и без участия HP [11,12].

Взгляды сторонников концепции о решающей роли Hp-инфекции в развитии язвенной болезни наиболее рельефно отражены в многочисленных постулатах D.Y. Graham (США): "*Нет Hp – нет ЯБ*"; "*Hp – патогенный микроорганизм, который служит главной причиной язвенной болезни*"; "*Язвенная болезнь должна рассматриваться как местное проявление бактериальной инфекции (Hp)*"; "*Эрадикация Hp приводит к полному излечению язвенной болезни*"; "*Дуоденальная язва – это инфекционный процесс, а антимикробная терапия лечит причину, а не структурный дефект*"; "*Язвенная болезнь уходит в историю*" и др. [13].

Необходимо сразу же сказать, что ни один из приведенных постулатов D.Y. Graham не нашел подтверждения. Так, несмотря на предпринятые усилия, не удалось доказать этиологическую роль Hp при язвенной болезни. Для признания Hp, как и любого другого микроорганизма, причиной заболевания необходимо, как известно, его соответствие трем требованиям (условиям) Р. Коха ("триада" Коха"). Однако Hp, как предполагаемый этиологический фактор язвенной болезни, не соответствует двум из них.

Первое требование гласит: "*микроб-возбудитель должен быть всегда обнаружен у больного*" (в данном случае при язвенной болезни). Однако, как выяснилось, в значительной части случаев язвенная болезнь развивается без всякого участия Hp, – это Hp-негативные формы болезни, при которых установить присутствие Hp в желудке (использовались 2–3 метода диагностики) не удалось [14–18]. Hp-негативные формы язвенной болезни встречались с частотой от 20–30% до 50% как при желудочной, так и при дуоденальной локализации язвенного дефекта [14–18]. В США частота язвенной болезни, не ассоциированной с Hp, варьируется от 39 до 52%, а в Австралии достигает 45% [3,19].

Таким образом, постулат D.Y. Graham "*Нет Hp – нет язвенной болезни*" оказался ошибочным. По предложению известного голландского гастроэнтеролога G. Tytgat его заменили на новый – "*Нет Hp – нет Hp-ассоциированной язвенной болезни*", признающий существование Hp-негативных форм ЯБ [20].

Второе требование (условие) "триады" Коха" сформулировано следующим образом: "*Микроб-возбудитель болезни (Hp), выделенный в чистой культуре, при его введении в организм восприимчивого к нему человека должен вызывать у него развитие аналогичного заболевания (язвенной болезни)*".

Чтобы доказать этиологическую роль Hp при язвенной болезни, B. Marshall ввел в себе в желудок концентрированную суспензию чистой культуры Hp (10^9 микробных тел). Через 7–10 дней у него появились типичные клинические симптомы острого гастрита, а не язвенной болезни, которые в скором времени исчезли без каких-либо последствий. Повторные эксперименты с самозаражением культурой Hp дали такой же результат [28].

Выдающийся российский патолог И.В. Давыдовский (1887–1968 гг.) утверждал, что "*Один единственный фактор никогда не может быть всей причиной, – он лишь необходимая часть причины, к тому же не всегда важнейшая*" и "*Причина, которая не действует, не есть вовсе причина*" [21]. Таким образом, подтвердить этиологическую роль Hp при язвенной болезни не удалось. А постулаты D.Y. Graham "*Hp – патогенный микроорганизм, который служит главной причиной язвенной болезни*" и другие оказались ошибочными: этиология язвенной болезни по-прежнему остается неизвестной.

К такому же выводу пришел в конечном итоге и один из наиболее последовательных сторонников этиологического значения Hp при язвенной болезни – гастроэнтеролог-морфолог Л.И. Аруин: "*Язвенная болезнь – это не "классическая" инфекция: одного инфицирования Hp недостаточно для ее возникновения. Всякая попытка обнаружить какой-нибудь один этиологический или патогенетический фактор (решающее звено), ответственный за развитие язвенной болезни, обречена на неудачу*" [22].

Уже упоминавшийся американский гастроэнтеролог M.J. Blaser считает, что "*Развитие язвенной болезни, ассоциированной с Hp, – это не естественный исход взаимодействия человека и микроба, а результат случайного "дисбаланса" между Hp и его "хозяином*", *несущим в себе определенные, только ему присущие признаки* (генетическую предрасположенность к язвенной болезни; особую структуру и реактивность иммунной системы – Я.Ц.). *Только при случайном "совпадении" конкретных признаков человека и микроба возможно возникновение условий для развития язвенной болезни. В остальных случаях человек остается здоровым бактерионосителем, или у него развивается хронический гастрит*" [23].

Не подтвердился и постулат D.Y. Graham, будто "*эрадикация Hp приводит к полному излечению язвенной болезни",* вследствие чего *"язвенная болезнь уходит в историю*".

Недавно один из наиболее убежденных последователей концепции о ведущей роли Hp в этиологии язвенной болезни в нашей стране (И.В. Маев) в статье, посвященной современным тенденциям в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, вынужден был признать: "*Несмотря на уже многолетнюю активною борьбу ... с Hp-инфекцией, распространенность язвенной болезни как в нашей стране, так и в большинстве стран мира не снижается. Стабильно высокой (на уровне 10%) остается и частота ее грозных осложнений (перфорации, пенетрации, кровотечения и др.)*" [24].

Следовательно, активная эрадикационная терапия, направленная на уничтожение Hp и излечение язвенной болезни, проводившаяся на протяжении 20 лет, оказалась безрезультатной!

Инфекционная концепция происхождения язвенной болезни не может объяснить, почему она развивается только у 12–15% инфицированных Hp людей, а язвенный дефект, локализованный в желудке или двенадца-

типерстной кишке, самопроизвольно рубцуется без какого-либо лечения через 3–5 недель, несмотря на продолжающуюся контаминацию желудка Hp; почему на фоне Hp-инфекции регулярно возникают рецидивы язвенной болезни, сменяющиеся ремиссией; почему при язвенной болезни, как правило, образуется одиночный язвенный дефект, а не множественные эрозивно-язвенные повреждения?

Выдающийся терапевт Е.М. Тареев (1895–1986 гг.) с огорчением констатировал "*Инфекционная концепция является постоянно действующим "магнитом", который отвлекает врачей и крупных ученых от неинфекционного агента*" [25].

Мы считаем язвенную болезнь идиопатическим, а не инфекционным заболеванием [26,27].

Не менее сложна и спорна связь рака желудка с Hp-инфекцией. По мнению P. Correa (США) – одного из наиболее авторитетных ученых, изучающих рак желудка, – развитие его – это многоэтапный и многофакторный процесс, растянутый во времени [29]. Этиология рака желудка до сих пор не установлена. В его развитии принимают участие генетические факторы (наследственная отягощенность), физические (ионизирующая радиация) и многочисленные химические канцерогены. Как известно, Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer – IARC), являющееся подразделением ВОЗ, причислило Hp к канцерогенам 1-го класса. Однако доказательств канцерогенного действия Hp пока недостаточно.

1. При наличии Hp-инфекции в желудке рак желудка развивается только в 1% случаев, причем среди населения Индии и Африки, где инфицированность населения Hp достигает 90% и более, рак желудка диагностируют значительно реже, чем у жителей Европы и Северной Америки, у которых колонизация желудка Hp не превышает 35–50%.

2. Установлено, что при наличии Hp-инфекции в желудке развивается только дистальный (пилороантральный) рак желудка (за углом желудка), а проксимальный (кардиальный) рак не связан с Hp-инфекцией. Более того, были представлены веские доказательства, что присутствие Hp в антруме желудка, особенно их CagA-позитивных штаммов, каким-то образом предотвращает возможность развития кардиального рака желудка, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), пищевода Барретта (предрака) и аденокарциномы пищевода, выполняя протективную роль [30,31,41].

3. Hp непосредственно не участвуют в развитии рака желудка, не вырабатывают мутагенных и канцерогенных веществ [32], поэтому их нельзя рассматривать в качестве канцерогена. Возможно, Hp являются коканцерогенами, но и это требует доказательств.

4. Утверждение, будто существует определенная последовательность (этапность) в развитии рака желудка (неатрофический хронический гастрит – атрофический гастрит – кишечная метаплазия – эпителиальная дисплазия – рак желудка [29]) в последнее время было опровергнуто. Так, на рабочем совещании Европейской группы по изучению Hp-инфекции (EHSG), проходившем в городе Любляна (2012 г.), в двух докладах были представлены доказательства того, что рак желудка может развиться и при отсутствии атрофического процесса в желудке. M. Varbanova и соавт. показали, что наличие рака желудка не коррелирует с выраженностью атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка по системе OLGA, а M. Leia и соавт. установили, что в большинстве случаев рак желудка сопровождается нормальным уровнем пепсиногена-1 и -2 в крови, что свидетельствует об отсутствии атрофического процесса в слизистой оболочке желудка [33]. Таким образом, атрофический хронический гастрит, как этап развития рака желудка, по-видимому, не является обязательным.

5. В 10% случаев рак желудка развивается без всякого участия Hp: у больных с аутоиммунным фундальным атрофическим хроническим гастритом (типа А), который в 40% случаев ассоциирован с мегалобластной анемией, а также в случаях генетической нестабильности и наличия генных ошибок.

6. Роль Hp в развитии рака желудка удалось подтвердить только эпидемиологическими исследованиями, в связи с чем Th. Rokkas высказал мнение, что "*Взаимосвязь между инфекцией Hp и последующим развитием рака желудка остается неясным эпидемиологическим парадоксом*" {34}. Кстати, ведущие российские хирурги-гастроэнтерологи (А.Ф. Черноусов и др.) не признают значения Hp-инфекции в развитии рака желудка [35].

7. Авторы-составители "Маастрихтских консенсусов" (МК-1-4, 1996–2010 гг.) по существу монополизировали право определять показания к эрадикации Hp и методику эрадикационной терапии, провозгласив стратегию на тотальную ликвидацию Hp (test and treat strategy: выявлять и уничтожать!), что научно бездоказательно и практически неосуществимо.

Эта стратегия соответствует еще одному постулату D.Y. Graham, угрожающему по звучанию и ошибочному по содержанию: "*Хороший Hp – только мертвый Hp*". Практическое осуществление подобной стратегии стало главной причиной нарастающей из года в год резистентности Hp к эрадикационной терапии, которая уже достигла критического уровня, а также появления (селекции) цитотоксических штаммов Hp, которые приобрели "островок патогенности" (pathogenicity-associated island – PAI), расположенный на участке хромосомной ДНК. Полагают, что он появился на поздней стадии их эволюции в результате горизонтальной передачи от какого-то другого микроба [3,6]. В "островке патогенности" было установлено наличие генов цитотоксичности – *cagA, vacA, iceA, babA*. Сразу же после обнаружения "островка патогенности" были предприняты многочисленные попытки выявить цитотоксические штаммы Hp, ответственные за развитие конкретных гастродуоденальных заболеваний (язвенной болезни, рака желудка и др.), но все они оказались

тщетными: “ульцерогенных”, “канцерогенных” и т.п. штаммов Hp не существует.

Авторитетный американский гастроэнтеролог M.J. Blaser считает, что “*Между человеком и Hp существует своеобразный гомеостаз: пока их не пытаются уничтожить, они не вредят своему “хозяину” (человеку)”* [36]; “*В зависимости от обстоятельств, Hp могут вести себя как комменсалы или даже как симбионты, являясь компонентом нормальной микрофлоры желудка, но в определенных условиях могут выступать и в качестве патогена*” [37,38].

8. Необоснованно, без достаточных научных доказательств были расширены показания для эрадикации Hp за счет больных ГЭРБ, синдромом функциональной диспепсии и НПВП-гастрита (“гастропатии”) и даже здоровых-бактерионосителей (“по желанию пациента”), возложив решение вопроса об эрадикации Hp на людей, не имеющих медицинского образования, что недопустимо. Произвольно установив низкий рубеж эффективности эрадикационной терапии (80%), допускающий “выживание” до 20% Hp, авторы-составители “МК” создали условия для распространения резистентных штаммов этих бактерий и селекции их цитотоксических штаммов.

Только в последнем пересмотре “МК-4” (Флоренция, 2010 г.) были, наконец, сделаны вынужденные признания:

1.“*При синдроме функциональной диспепсии эрадикация Hp вызывает полное и длительное устранение симптомов у 1 из 12 пациентов*” (т.е. 8,3%). А в “Римских критериях-3” указано, что применение плацебо при синдроме функциональной диспепсии эффективно в 20–40% случаев!

2. “*Hp не влияют на тяжесть и частоту симптомов и эффективность лечения при ГЭРБ, а эпидемиологические исследования демонстрируют отрицательную корреляцию между распространением Hp и развитием ГЭРБ и аденокарциномы пищевода*”, т.е. эрадикация Hp приводит к учащению ГЭРБ и аденокарциномы пищевода!

3. “*Hp-инфекция не устраняет риска язвообразования в гастродуоденальной зоне при приеме НПВП*”.

4. “*Пока недостаточно доказательств ассоциации Hp с другими (внежелудочными) заболеваниями, включая сердечно-сосудистые и неврологические*”.

5. После эрадикации Hp улучшаются функциональные возможности тела желудка, но насколько это связано с регрессом атрофии остается спорным. Убедительных доказательств, что эрадикация Hp ведет к регрессу кишечной метаплазии, пока не получено [39,40].

Несмотря на эти вынужденные признания в “МК-4” по-прежнему сохраняется рекомендация проводить эрадикацию Hp при синдроме функциональной диспепсии, ГЭРБ и НПВП-гастрите (“гастропатии”) [39].

В одной из недавних публикаций M.J. Blaser и S. Falkow высказали весьма разумную мысль: после эрадикации Hp нельзя исключить того, что освободившуюся “нишу” (желудок) колонизируют другие бактерии, которые благодаря селекции окажутся более вирулентными, чем Hp [9].

Все чаще стали публиковаться исследования, в которых доказывается, что после эрадикации Hp отмечается учащение не только ГЭРБ, пищевода Барретта (предрак) и аденокарциномы пищевода, но и бронхиальной астмы, ожирения и кожных аллергических заболеваний, особенно у детей [41-42]. Эти исследования позволили M.J. Blaser выступить на одной из последних гастроэнтерологических недель в США (2014 г.) с докладом, красноречиво озаглавленном: “*Helicobacter pylori: друг или враг?*” и высказать суждение, что: “*Существует определенный баланс между негативным и позитивным действием Hp на человека*” [43].

Мы считаем присуждение Нобелевской премии по медицине “первооткрывателям” *Helicobacter pylori* B.J. Marshall и J.R. Warren ошибкой Нобелевского комитета, которые случались и раньше [27]. В свое время Нобелевский комитет не отметил Нобелевской премией таких выдающихся ученых, как Ганса Селье, открывшего общий адаптационный синдром, который объясняет сущность биологической концепции (феномена) стресса и дистресса; А.М. Уголева, доказавшего существование пристеночного (мембранного, контактного) пищеварения в тонкой кишке и раскрывшего его физиологический механизм, а также выдвинувшего концепцию (теорию) функциональных блоков; Кристиана Бернарда, впервые осуществившего успешную трансплантацию донорского сердца... На фоне этих выдающихся достижений, ставших вехой в истории медицины, обнаружение в желудке *Helicobacter pylori* – неинвазивной низковирулентной бактерии, жизнедеятельность которой ограничена желудочным компартментом, выглядит более, чем скромным событием [44].

Концепция функциональных желудочно-кишечных расстройств

Концепция функциональных желудочно-кишечных расстройств – синдрома функциональной гастродуоденальной диспепсии и синдрома раздраженной кишки, протекающих без морфологического субстрата, была предложена в 1988 году на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Риме (Италия). Тогда же был создан постоянно действующий комитет по их изучению под председательством D.A. Drossman (США). В 1994 году были впервые опубликованы рекомендации этого комитета по диагностике и лечению функциональных желудочно-кишечных расстройств, которые получили известность как “Римские критерии”. В 2016 году был представлен 4-й, пересмотренный вариант этих критериев [45].

С самого начала появления этой концепции ведущие российские патологи Д.С. Саркисов (1924–2000 гг.) и В.В. Серов выступили с ее бескомпромиссной критикой, отстаивая единство структуры и функции. Д.С. Саркисов, в частности, писал: “*Всегда можно обнаружить морфологические изменения, соответствующие тонким и динамичным изменениям функций*” [46]. Ими

было доказано, что с помощью электронной микроскопии, гистохимического, молекулярно-биологического и генетического исследований при всех так называемых "функциональных" заболеваниях и синдромах можно установить изменения клеточных мембран, ядерных и цитоплазматических органелл, рецепторного аппарата и т.п.

Еще задолго до публикации "Римских критериев" выдающийся отечественный клиницист и ученый В.Х. Василенко (1897–1987 гг.) писал: "*Для понимания болезни классификация заболеваний должна базироваться не только на выявленных морфологических изменениях организма, но и на убеждении, что нарушения структуры обнаруживаются раньше, чем клинические и функциональные проявления болезни*" [47]. Хорошо известен и его блестящий по форме и содержанию афоризм: "*Функция без структуры немыслима, а структура без функции бессмысленна*" [48].

В разные годы мы в своих публикациях отстаивали позицию, что при функциональных расстройствах пищеварительного тракта всегда может быть обнаружен их структурный эквивалент [49–53]. В 1998 г. в рамках ежегодной Российской гастроэнтерологической недели был проведен "круглый стол", посвященный синдрому раздраженной кишки, стенограмма которого была опубликована в 1999 г. [54]. Заключая дискуссию, председательствующий (В.Т. Ивашкин) сказал буквально следующее: "*Д.С. Саркисова, как морфолога, отличает философский подход, а его тонкие замечания сохраняют свежесть мысли в течение многих лет. Я думаю, что морфологическая основа синдрома раздраженной кишки рано или поздно всплывет*" [54]. Это событие произошло в 2015 г. В журнальной статье с участием академика РАН В.Т. Ивашкина было указано: "*В настоящее время все большее внимание уделяется изучению воспалительных изменений слизистой оболочки кишечника при синдроме раздраженной кишки, развивающихся вследствие нарушений барьерной функции кишки и цитокинового дисбаланса... Новые данные о патогенезе синдрома раздраженной кишки закономерно приведут к включению в схему его лечения препаратов, обладающих противовоспалительной активностью (глюкокортикоиды, препараты 5-аминосалициловой кислоты и др.)*" [55].

Было установлено, что именно воспалительный процесс в кишечнике и иммунная дисрегуляция лежат в основе не только постинфекционных форм синдрома раздраженной кишки, но и форм заболевания без предшествующего инфекционного процесса. Наличие воспалительного процесса в кишечнике при синдроме раздраженной кишки подтверждается не только морфологическими исследованиями, но и повышением содержания фекального кальпротектина – кальцийсвязывающего протеина, который указывает на активный воспалительный процесс в кишечнике [56–58]. Кроме того, у больных с синдромом раздраженной кишки установлен повышенный уровень провоспалительных цитокинов в крови (интерлейкина (ИЛ)-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α) [58].

В "Римских критериях 1-3" авторы-составители настаивали на необходимости дифференциальной диагностики между синдромом функциональной гастродуоденальной диспепсии, синдромом раздраженной кишки и различными органическими заболеваниями желудка и кишечника. В "Римских критериях 4" (2016 г.) они же (по-видимому, чтобы "сохранить лицо") утверждают, будто термин "функциональный" вовсе не означает отсутствие органических (морфологических) изменений в желудке и кишечнике (?).

При синдроме функциональной гастродуоденальной диспепсии, как известно, при перечислении органических гастродуоденальных заболеваний, исключающих этот диагноз, не упоминается хронический гастрит. Утверждается, что хронический гастрит – это морфологический диагноз, при котором всегда отсутствует клиническая симптоматика, а при появлении диспепсического и болевого синдромов считается возможным диагностировать "хронический гастрит с синдромом функциональной диспепсии", объединяя в одном диагнозе органический процесс в желудке с функциональным синдромом [45].

Гастроэнтерологи, в течение многих лет изучающие проблему хронического гастрита, убеждены, что, по меньшей мере, в 50% случаев он протекает с болевым синдромом (*gastritis dolorosa*), возникающим в связи с гипердискинезом (антральный неатрофический хронический гастрит), а также с диспепсическими явлениями (атрофический фундальный или тотальный хронический гастрит) [59–62].

В связи с изложенным, мы полагаем, что концепция о возможности существования функциональных желудочно-кишечных расстройств без структурного эквивалента исчерпала себя и потерпела полное фиаско. Поэтому публикация "Римских критериев 4" (2016 г.) является излишней.

В последние 20 лет появилась порочная практика: вместо нозологического диагноза стали использовать (вслед за зарубежными гастроэнтерологами) синдромные диагнозы (синдром функциональной гастродуоденальной диспепсии и синдром раздраженной кишки), которые позиционируются как окончательные. С "нозологизацией" клинических синдромов согласиться, конечно, невозможно.

Выдающийся российский клиницист М.П. Кончаловский (1875-1942 гг.) писал: "*В диагнозе мы различаем три этапа: первый этап – синдромный диагноз, второй этап – патогенетический диагноз и, наконец, третий этап – нозологический (этиологический) диагноз*" [63]. Очевидно, что синдромный диагноз – это только промежуточный этап на пути к нозологическому диагнозу. В.Х. Василенко был убежден в том, что "*Синдромные диагнозы уводят нас от сути заболевания*" [47]. Еще более категоричен был другой известный клиницист – И.А. Кассирский (1898–1971 гг.): "*Некоторые пытаются прятать свое неумение разобраться в подлинной нозологии за синдромной диагностикой*" [64]. А такой авторитетный патолог, как Д.С. Саркисов считал, что

"*Синдромный диагноз – это диагноз незнания*" [65].

Несоблюдение нозологического принципа в диагностике соматических заболеваний приводит к уменьшению значимости таких понятий, как этиология, патогенез, типовая клиническая симптоматика и исходы конкретной болезни, их воспроизводимость (повторяемость), стереотипность.

Известный патолог В.В. Серов подчеркивал: "*Синдром – понятие патогенетическое, а нозология – этиологическое. Синдромов около 1,5 тысяч, а нозологических единиц, патогенез которых обеспечивается этими синдромами, более 20 тысяч*" [48].

Не менее ущербны попытки подменить этиологию конкретного заболевания "факторами риска", или "предикторами болезни", что способствует "размыванию" ведущей роли этиологии в происхождении болезней, поскольку длинный перечень факторов риска не может заменить этиологию заболевания [66].

Мы считаем неприемлемым использовать при клинических испытаниях новых лекарственных средств плацебо ("пустышку"), что стало традиционным для зарубежных исследователей, поскольку это нарушает этические нормы врачебной деятельности и является негуманным: больной, получающий плацебо, не подозревает, что его не лечат, а только имитируют лечение. Кроме того, гораздо убедительнее установить, что новое лекарственное средство лучше аналогичного, уже существующего препарата, а не "пустышки".

Основатель клинической фармакологии в нашей стране, известный клиницист Б.Е. Вотчал (1895–1971 гг.) *считал, что "При выделении контрольной группы больных, получающих плацебо ("пустышку"), мы обманываем больного, – не лечим его, только делаем вид, что лечим*" [67]. Необходимо отметить, что "Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации" требует соблюдения следующих условий:

1. Потенциальную эффективность, риск и неудобство (побочные эффекты и др. – Я.Ц.) нового метода лечения сравнивают с преимуществами лучших из существующих терапевтических средств.

2. При любых исследованиях с участием людей пациент должен быть соответствующим образом информирован о целях, методах исследования, возможном риске и неудобствах. Врач, проводящий исследование, должен получить от участника информированное согласие, желательно в письменном виде [68].

Комментарии, как говорится, излишни. Тем не менее, обозначенные в декларации требования постоянно игнорируются зарубежными исследователями.

В публикуемых журнальных статьях, устных выступлениях (докладах) нередко приходится сталкиваться с неряшливостью стиля, неумением логически правильно выстроить фразу, найти точные слова для выражения своих мыслей, с неудачной терминологией (например, "дисфункциональные расстройства" билиарного тракта – это тавтология). В.Х. Василенко был убежден, что "*Точная терминология (cleritas defitionis) характеризует уровень науки и безусловно необходима для взаимопонимания*", а "*отсутствие точной терминологии недостойно науки*" [47]. Так, например, мы считаем безграмотным использование термина "этиопатогенез". Этим терминологическим "гибридом" (или "кентавром") злоупотребляют не только практические врачи, но и ученые в своих публикациях [71]. "Этиология", как известно, – это учение о причине болезни, о ее сущности, а термин "патогенез" отражает внутренний механизм развития патологическое процесса. У этих терминов различное содержание, а объединять их нельзя. Академический "Энциклопедический словарь медицинских терминов" (под ред. Б.В. Петровского) аттестует термин этиопатогенез, как "несостоятельный термин, использование которого способствует смешению понятий причины и следствия в патологии" [70].

Неприемлем и термин "-патия" (энтеропатия, колонопатия, НПВП-гастропатия и др.), поскольку он неконкретен, не отражает характера патологического процесса (воспалительный, опухолевый и т.п.). О термине "-патия" недвусмысленно высказался известный патолог В.В. Серов: *"Термин "-патия" – это пристанище незнания и непонимания*" [1].

Примеров использования неудачных и ошибочных медицинских терминов великое множество, но мы ограничимся только двумя приведенными примерами. Интересующихся проблемами медицинской терминологии мы отсылаем к нашим публикациям прежних лет [71–74].

Завершая статью о заблуждениях современной гастроэнтерологии, хочу сослаться на слова удивительного и мудрого человека, выдающегося клинициста и ученого В.Х. Василенко, обладавшего энциклопедическими знаниями и философским складом ума: "*То, что не подвергалось сомнению и критике, рано считать достоверным и доказанным*" [47].

1. Серов В.В. Общепатологические подходы познания болезни. Саратов, 1992.
2. Чазов Е.И. Прекрасная цель. Знамя, 1984;3:175.
3. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. Москва, 2003.
4. Blaser MJ. Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach. J Clin Invest 1997;100(4):759–62.
5. Щербаков П.Л. Эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori*. Росс журнал гастроэнтерол гепатол и колопроктол 1999;2:8–11.
6. Сидоренко С.В. Диагностика и лечение инфекций, вызываемых *Helicobacter pylori*. В кн.: Инфекции в амбулаторной практике. Москва, 2002:125–40.
7. Циммерман Я.С., Захарова Ю.А., Ведерников В.Е. Микрофлора слизистой оболочки желудка, ее свойства и роль в развитии острого и хронического гастрита. Клин медицина 2012;11:41–6.
8. Циммерман Я.С., Захарова Ю.А., Ведерников В.Е. .Сравнительная оценка диагностических тестов определения *Helicobacter pylori* и спектр мукозной микрофлоры желудка при гастрите и язвенной болезни. Клин медицина 2013;4:42–8.
9. Blaser MJ, Falkow S. Исчезающая микробиота. Пер. с англ. Клин фармакол тер 2014;4:7–16.
10. Чернин В.В., Червинец В.М., Базлов С.Н. Место *Helicobacter pylori* в нормомикробиозе и дисбактериозе мукозной микрофлоры эзофагогастродуоденальной зоны, развитии язвенной болезни, хронического гастрита и эзофагита. Экспер клин гастроэнтерол 2016;2:79–86.
11. Циммерман Я.С. Проблема хронического гастрита. Клин медицина 2008; 5:13–21.
12. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения. Клин медицина 2012;8:11–8.
13. Graham DY. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. Gastroenterology 1989;96:615–25.
14. Laine L, Hopkins R, Gerardi L. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United State been overstated? A meta-analysis of rigorously designed trials. Am J Gastroenterol 1998;93(9):1409–15.
15. Moucci G, di Battisa R, Abbati C, et al. Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* – negative peptic ulcer: A multicenter study. J Clin Gastroenterol 2000;31:42–7.

16. Bytzer R, Tagebjaerd PS. *Helicobacter pylori*–negative duodenal ulcers: Prevalence clinical characteristics and prognosis: Results from a randomized trial with 2-year follow-up. Am J Gastroenterol 2001;96:1409–15.
17. Минушкин О.Н., Аронова О.В. Современный взгляд на эрадикацию *Helicobacter pylori*. Практикующий врач 2002;1:52–4.
18. Баранская Е.К. Язвенная болезнь и инфекция *Helicobacter pylori*. Русс мед журн 2000,1:8–14.
19. Авраменко А.А., Гоженко А.И. Хеликобактериоз. Николаев, 2007.
20. Tytgat GNJ. No *Helicobacter pylori*, no *Helicobacter pylori*-associated peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther 1995;9 (Suppl 1): 39–42.
21. Давыдовский И.В. Проблема причинности в медицине. Этиология. Москва, 1962.
22. Аруин Л.И. *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе язвенной болезни. Матер. 7ой сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. Н. Новгород, 1998: 6-9.
23. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastric disease. Brit Med J 1998;316:1507–10.
24. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Н.Г., Андреев Д.Н. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Росс журнал гастроэнтерол гепатол и колопроктол 2012;4:17–27.
25. Мухин Н.А. Некоторые клинические аспекты проблемы этиологии внутренних болезней. Клин медицина 2000;8:7–11.
26. Циммерман Я.С. Этиология, патогенез и лечение язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*-инфекцией: состояние проблемы и перспективы. Клин медицина 2006;3:9–19.
27. Циммерман Я.С. Антибактериальная терапия и ее влияние на эндоэкологическую систему "макроорганизм – эндосимбионтные бактерии" (на примере *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний). Клин фармакол тер 2015;24(2): 5–12.
28. Morris A, Nickolson J. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* cause gastritis and raised fasting gastric pH. Am J Gastroenterol 1987;82(3):192–9.
29. Correa P. Human gastric cancerogenesis: A multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992;52:6735–40.
30. Vaezi MF, Falk GW, Peek RM, et al. CagA-positive strains of *Helicobacter pylori* may protect against Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol 2000;95:2206-11.
31. Hansen S, Melby KK, Aase S, et al. *Helicobacter pylori* infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. A nested case-control study. Scand J Gasrtoenterol 1999;34:353–60.
32. Сиппонен П., Сеппола К. Гастрит – атрофический гастрит – кишечная метаплазия – рак желудка: обратима ли эта последовательность? Росс журнал гастроэнтерол гепатол и колопроктол 1999;2:30–5.
33. Шептулин А.А. Обсуждение докладов рабочего совещания Европейской группы по изучению инфекции *Helicobacter pylori* (Любляна, 2012). Росс журнал гастроэнтерол гепатол и колопроктол 2013;3:85–8.
34. Роккас Ф. (Rokkas Th.). Инфекция *Helicobacter pylori* как фактор риска рака желудка: современные доказательства. Росс журнал гастроэнтерол гепатол и колопроктол 2012;3:66–70.
35. Циммерман Я.С. Рак желудка: современный взгляд на проблему. Вестник хир гастроэнтерол 2011;2:77–88.
36. Blaser MJ. Hypothesis: The changing relationships of *Helicobacter pylori* and humans: Implications for health and disease. J Infect Dis 1999;179(6):1523–30.
37. Blaser MJ. Cost of commensalism (state of the art lecture). In: 6-th United European Gastroenterology Week. 1997.
38. Blaser MJ. *Helicobacter pylori* are indigenous to the human stomach: Duodenal ulceration is due to changes in gastric microecology in the modern era. Gut 1998;43:721–7.
39. Malfentheiner P, Megraud F, O'Morain C. European Study Group Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht-4. Florence consensus Report. Gut 2010;61(5):646–64.
40. Циммерман Я.С. "Маастрихтский консенсус-4": основные положения и комментарии к ним. Клин. медицина 2012;9:28–34.
41. Peel AM, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. Nature Rev Cancer 2002;2:27-8.
42. Chen Y, Blaser MJ. Inverse associated of *Helicobacter pylori* with asthma and allergies. Arch Intern Med 2007;167:821–7.
43. Blaser MJ. *Helicobacter pylori:* balance and inbalance. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998;10:15–8.
44. Циммерман Я.С. Гастродуоденальные заболевания и *Helicobacter pylori*-инфекция: общее обозрение проблемы. Клин медицина 2009;5:9–15.
45. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome-III process. Gastroenterology 2006;130(5):1377–90.
46. Саркисов Д.С. Следует, наконец, отказаться от понятия "функциональная болезнь", "функциональная патология". Клин медицина 1998;3:64–5.
47. Василенко В.Х. Введение в клинику внутренних болезней. Москва, 1985.
48. Серов В.В. Общая патология – теория клинической медицины. Клин медицина 1998;10:4–6.
49. Циммерман Я.С. Синдром функциональной (неязвенной) диспепсии: современные представления, спорные и нерешенные вопросы. Клин. мед., 2004; 5: 16–22.
50. Циммерман Я.С. "Римские критерии-III" и синдром функциональной (гастродуоденальной) диспепсии. Клин медицина 2008;4:59–66.
51. Циммерман Я.С. Синдром функциональной диспепсии и/или хронический гастрит? Клин медицин, 2013;3:8–15.
52. Циммерман Я.С. Синдром раздраженной кишки: современные представления, спорные и нерешенные вопросы. Экспер клин гастроэнтерол 2003;6: 124-32.
53. Циммерман Я.С. Синдром раздраженной кишки: какова его истинная сущность? Клин медицина 2014;7:19–29.
54. Диагностика и лечение синдрома раздраженной кишки (Материалы "круглого стола". Росс журнал гастроэнтерол гепатол и колопроктол 1999;2: 61–71.
55. Полуэктова Е.А., Кучумова С. Ю., Ивашкин В.Т. Применение комбинированного препарата альверина цитрата и симетикона в лечении больных с синдромом раздраженного кишечника. Росс журнал гастроэнтерол гепатол и колопроктол 2012;4:38–47.
56. Lashner BA. Clinical research advances in ulcerative colitis. Medscape Conference Coverage based on selected sessions at the 66-th Annual Scientific Meeting. Las Vegas, 2001.
57. Tibble J. Faecal calprotectin and faecal misterious blood is tested in diagnosis colorectal carcinoma and adenoma. Gut 2001;49:402–8.
58. Шептулин А.А., Визе-Хрипунова М.Л. Новое в этиологии и патогенезе синдрома раздраженного кишечника. Клин медицина 2016;2:92–6.
59. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А, Яковенко Э.П. Хронический гастрит. Амстердам, 1993.
60. Циммерман Я. С. Хронический гастрит и язвенная болезнь. Пермь, 2000.
61. Чернин В.В. Хронический гастрит. Тверь, 2006.
62. Шептулин А.А. Механизмы возникновения и современные принципы лечения диспепсических расстройств у больных хроническим гастритом. Росс журнал гастроэнтерол гепатол и колопроктол 1999;4:30–4.
63. Кончаловский М.П. Избранные труды: "О клинических синдромах в научно-исследовательской работе в клиниках и больницах". Москва, 1961:52–61.
64. Кассирский И.А. О врачевании (проблемы и раздумья). Москва, 1970.
65. Саркисов Д.С. Некоторые особенности развития медико-биологических наук в последние столетия. Клин медицина 2002;7:4–8.
66. Лещинский Л.А., Димов А.С. "Факторы риска" (критика этого понятия и предложения к классификации). Клин медицина 1982;8:107–11.
67. Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии. Москва, 1965.
68. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Клин фармакол тер 1997;6(3):63–4.
69. Винокурова Л.В., Дроздов В.К., Ткаченко Е.В. и др. Этиопатогенез повреждения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при хроническом панкреатите. Вестник клуба панкреатол 2010;1:44–6.
70. Энциклопедический словарь медицинских терминов в 3-х т. (под ред. Б.В. Петровского). Москва, 1984;3:337.
71. Циммерман Я.С. Терминологические проблемы гастроэнтерологии. Росс журнал гастроэнтерол гепатол и колопроктол 1996;4:6–10.
72. Циммерман Я.С. Терминологические проблемы в кардиологии и других разделах медицины. Клин медицина 1998;3:58–62.
73. Циммерман Я.С. "Западноевропеизмы" и их место в современной русской медицинской терминологии, другие спорные терминологические проблемы. Клин медицина 2000;1:59–63.
74. Циммерман Я.С. Медицинские термины и их связь с искусством и литературой. Клин медицина 1998;1:67–70.

Persistent misconceptions of the modern gastroenterology

Ya.S. Tsimmerman

The author critically evaluates the role of *Helicobacter pylori* in the development of chronic gastritis, peptic ulcer and gastric cancer and provides arguments against so called functional gastrointestinal disorders (functional dyspepsia and irritable bowel syndrome) without underlying histological changes. It is suggested that published consensus statements may contradict basic principles of the evidence-based medicine.

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (5), 5-12.

Комментарий редакции

О плацебо в клинических исследованиях

Прекрасная статья Якова Сауловича Циммермана, посвященная проблемам современной гастроэнтерологии (роль *H. pylori* в развитии заболеваний желудочно-кишечного тракта, показания к эрадикационной терапии, т.н. "функциональные" желудочно-кишечные нарушения и др.), несомненно, должна вызвать интерес у читателей, а со многими суждениями автора трудно не согласиться. В то же время высказанное мнение по

поводу применения плацебо в клинических исследованиях представляется спорным.

Хотя полностью исключить нарушение этических принципов при проведении многочисленных клинических исследованиях трудно, тем не менее, в международных испытаниях, в которых активное участие принимают российские исследователи, они соблюдаются очень строго. Перед включением в любое клиническое исследование все пациенты подписывают информированное согласие, в котором подробно обсуждаются процедуры, возможные неудобства и потенциальные нежелательные последствия участия в нем. Текст информированного согласия должен быть одобрен этическими комитетами всех исследовательских центров. Наличие информированного согласия и правильность его оформления проверяются монитором исследования, а также во время аудитов спонсора или инспекций регуляторных органов. Отсутствие подписанного согласия относится к серьезным нарушениям протокола.

Наличие группы плацебо в контролируемом исследовании позволяет наиболее надежно оценить эффективность нового лекарственного препарата, поэтому отказаться от применения плацебо при изучении лекарственных средств сложно, хотя выделение такой группы и выглядит не совсем этичным. Однако следует подчеркнуть, что, во-первых, пациент, принимающий участие в плацебо-контролируемом исследовании, знает о том, что ему может быть назначено плацебо, а, во-вторых, сегодня плацебо обычно назначают на фоне стандартной терапии. Таким образом, все пациенты, включенные в исследование, получают лечение, которое считается эффективным. Одно плацебо пациентам назначают только в тех случаях, когда стандартных препаратов для лечения соответствующего заболевания не существует. Очевидно, что в подобной ситуации избежать применения плацебо невозможно. Следует отметить, что в случае подтверждения эффективности и безопасности исследуемого препарата пациентам группы плацебо часто предоставляется возможность бесплатного лечения им после завершения двойного слепого исследования (иногда до тех пор, пока соответствующий препарат не будет зарегистрирован).

Таким образом, плацебо-контролируемые исследования представляются оправданными во многих клинических ситуациях, хотя необходимость строгого соблюдения этических принципов и интересов пациентов, конечно, не вызывает никакого сомнения.

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Развитие персонализированной медицины в России: взгляд клинического фармаколога

В.Г. Кукес[1,2,4], Ю.В. Олефир[2,4], А.Б. Прокофьев[1,2,4], Е.В. Ших[1,2,4], В.Ф. Маринин[1,2,4], Г.В. Раменская[1,2,4], А.Л. Хохлов[4,5], М.В. Журавлева[1,2,4], Е.Ю. Демченкова[1,2], А.С. Жестовская[1], С.Г. Руднев[1,2,4], Д.А. Сычев[3,4], Н.А. Румянцев[2,4], Т.В. Александрова[2]

[1]ФГБОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова", Москва
[2]ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" МЗ РФ, Москва
[3]ГБОУ ДПО "Российская медицинская академия последипломного образования" МЗ РФ, Москва
[4]Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов
[5]ФГБОУ ВО "Ярославский государственный медицинский университет", Ярославль

Персонализированная медицина обеспечивает эффективность и безопасность фармакотерапии. Основной путь выведения лекарственных средств – это биотрансформация с участием изоферментов цитохрома P450 (CYP450). При выборе режима дозирования препаратов необходимо учитывать полиморфизм генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 (генотипирование) и их активность (фенотипирование).

Ключевые слова. *Персонализированная медицина, CYP450, фармакогенетика, генотипирование, фенотипирование.*

Клин. фармакол. тер., 2015, 26 (4), 14-17.

В настоящее время в научных статьях и выступлениях организаторов здравоохранения часто фигурирует термин "персонализированная медицина", основная цель которой – повышение эффективности и безопасности фармакотерапии. Некоторые специалисты считают этот термин надуманным и возлагают все задачи персонализированной медицины на медицину, основанную на доказательствах. Президент России В.В. Путин поручил Правительству в 2016 году выделить из федерального бюджета средства на поддержку программы "Национальная техническая инициатива", которая охватывает несколько направлений, в том числе развитие персонализированной медицины. По мнению Министра здравоохранения РФ В.И. Скворцовой (18.03.15), "Мы входим в новую эру, так называемую эру "медицины 3П". Это персонализированная, профилактическая, превентивная медицина, основанная на самых новых биомедицинских методах и разработках. ... Внедрение этих подходов приведет к смене социально-экономического уклада общества ..."

С начала XXI века персонализированная медицина начала бурно развиваться, прежде всего в направлении персонализации фармакотерапии. Основной мотивацией этого является поиск ответов на следующие вопросы:

1. Почему несмотря на эволюцию медицины, основанной на доказательствах, и внедрение в практическую медицину большого количества лекарственных средств (ЛС), эффективность фармакотерапии по данным ВОЗ в среднем не превышает 60%?

2. Почему остается высокой частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР), в том числе сопровождающихся летальным исходом?

3. Почему концентрация в крови ЛС, применяемых в стандартной дозе, варьируется в широких пределах?

Основа ответов на этот вопрос была заложена в 1932 году профессором Paul Martini, считающегося основателем клинической фармакологии. Он писал, что "Клиническая фармакология должна изучать взаимодействие ЛС с организмом пациента". Можно полагать, что в большинстве случаев ЛС, которые вызывали НЛР

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

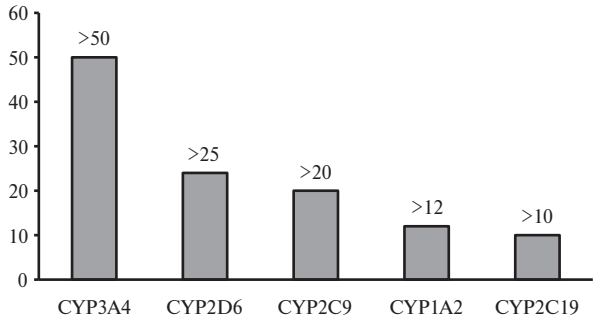

Рис. 1. Роль (%) основных изоферментов цитохрома Р-450 в биотрансформации ЛС. Данными изоферментами метаболизируется около 90% ЛС

и не имели стабильной концентрации при назначении в стандартной дозе, были липофильными [1]. Известно, что основной путь их выведения – это биотрансформация с участием изоферментов цитохрома Р450 (рис. 1) [2]. Нами были изучены "временные" характеристики ингибирования и индукции изофермента CYP3A4. Максимальное индуцирующее или ингибирующее действие ЛС развивается на 7-й день и устраняется в течение 5 дней (рис. 2) [3].

Мы разработали принципы изучения активности изоферментов цитохрома Р450 на основании соотношения концентрации субстрата и метаболита (табл. 1, рис. 3) [4]. Динамика концентрации липофильного ЛС в плазме крови зависит от активности изофермента, участвующего в его метаболизме. В свою очередь, активность изофермента зависит от тяжести заболевания, сочетанного применения других ЛС (межлекарственного взаимодействия) и полиморфизма генов, кодирующих данные изоферменты (фармакогенетический фактор) [5].

Следует согласиться с высказыванием немецкого философа E. Lambert: "Есть больные, которым нельзя помочь, но нет больных, которым нельзя не навредить" (E.C. Lambert). С позиции клинического фармаколога очевидно, что для проведения эффективной и безопасной фармакотерапии необходимо поддерживать равновесную концентрацию ЛС в плазме крови в пределах терапевтического диапазона. Чтобы не навредить пациенту, врачу необходимо контролировать концентрацию ЛС и поддерживать ее в рамках терапевтического диапазона. Генетический фактор (полиморфизм генов, кодирующих изоферменты цитохрома Р450) имеет большое значение для выбора режима дозирования, поэтому мы изучили частоту полиморфизма генов, кодирующих основные изоферменты цитохрома Р450, у жителей г. Москвы (рис. 4) [3]. Мы предположили, что в тех случаях, когда в популяции полиморфизм гена, который кодирует фермент, метаболизирующий биотрансформацию выбранного ЛС и влияющий на эффективность и безопасность фармакотерапии, встречается более чем в 10% случаев, перед назначением ЛС необходимо проводить генотипирование пациентов.

Примером может служить следующее наблюдение. 68-летней пациентке с фибрилляцией предсердия для профилактики тромбоэмболических осложнений был назначен варфарин в дозе 5 мг/сут. Через пять дней развилось кровотечение. При генотипировании выяснилось, что у женщины имеется полиморфизм гена, кодирующего белок CYP2C9 (генотип *CYP2C9*3/*3*). Если бы врач знал это до начала лечения, он бы назначил варфарин в более низкой дозе 2,5 мг/сут, которая в таких случаях обычно позволяет поддерживать МНО в целевом диапазоне и избежать геморрагических осложнений.

Другой пример – синдром Стивенса-Джонсона при применении карбамазепина, который ассоциирован с полиморфизмом *HLA-B*1502* [6].

Еще одной причиной повышения концентрации ЛС в крови является снижение скорости его выведения из организма, обусловленное снижением активности транспортеров [7]. Так, при полиморфизме гена, кодирующего транспортер органических анионов SLCO1B1 ("захватывает" статины, особенно симвастатин, из воротной системы в гепатоциты), увеличивается концентрация статинов, что может привести к развитию миопатии, вплоть до рабдомиолиза.

От комбинации определенных аллелей гена может зависеть и концентрация изучаемого белка в плазме крови. Так, на концентрацию α_1-антитрипсина – фактора, играющего ключевую роль в развитии эмфиземы легких, влияет наличие аллелей S и Z гена *SERPINA1.* Данные о зависимости концентрации α_1-антитрипсина от генотипа *SERPINA1* представлены в табл. 2.

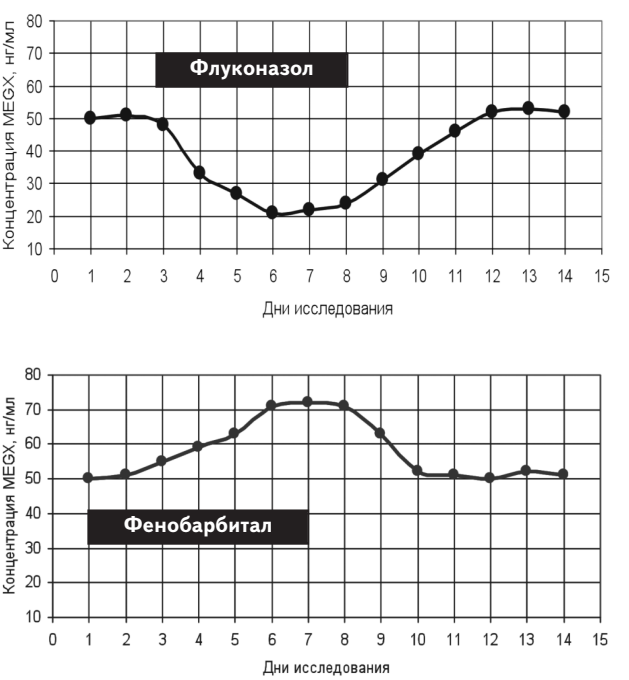

Рис. 2. Динамика содержания MEGX на фоне и после приема флуконазола и фенобарбитала

ТАБЛИЦА 1. Субстраты и метаболиты изоферментов CYP

Фермент	Субстрат	Метаболит
CYP3A4	Лидокаин	MEGX
CYP3A4	Кортизол	6-β-гидроксикортизол
CYP3A4	Холестерол	4-β-гидроксихолестерол
CYP2D6	Пинолин	6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидрокарболин
CYP2C19	Омепразол	5-гидроксиомепразол
CYP1A2	Кофеин	Параксантин
CYP2C9	Лозартан	EXP-3174

$$\text{Метаболический индекс (\%)} = \frac{\text{Концентрация метаболита ЛС в плазме}}{\text{Концентрация ЛС в плазме}} \times 100\%$$

Рис. 3. Метаболический индекс

Увеличение концентрации метотрексата в крови, которое может сопровождаться развитием пульмонита, отражает снижение активности транспортера органических катионов за счет полиморфизма гена, кодирующего транспортеры органических катионов, которые участвуют в активной секреции метотрексата в почках [8].

Персонализированная медицина в рамках концепции 5-П медицины

Профессор Leroy Hood, возглавляющий Институт системной биологии (США), предложил концепцию 5-П медицины, которая включает в себя предиктивное, превентивное, профилактическое, персонализированное и партнерское направления. При этом многим экспертам неясно, чем принципиально отличаются превентивное и профилактическое направления. Основной принцип – активное внедрение генетического тестирования людей и определение других биомаркеров (транскриптомных, протеомных, метаболомных и др.) с целью выявления многих заболеваний на ранних стадиях развития, еще до того, как человек почувствует недомогание. Ранняя диагностика заболеваний на доклинической стадии и профилактика их развития с помощью различных мер при активном участии пациента и врача корреспондируют с разрабатываемой Министерством здравоохранения Российской Федерации программой профилактики неинфекционных заболеваний – стратегическим направлением развития российского здравоохранения на ближайшие годы.

Имеются ли противоречия между доказательной и персонализированной медициной?

Медицина, основанная на доказательствах, предполагает выбор методов лечения на основе современных лучших научных доказательств их эффективности и безопасности, полученных в опубликованных рандомизированных клинических исследованиях, и баланса пользы и возможного вреда диагностических и лечебных вмешательств с учетом уникальных особенностей каждого пациента, включая исходный риск, сопутствующие состояния и личные предпочтения (по определению основоположника медицины, основанной на доказательствах, David Sackett) [9]. Важное значение имеют поиск, сравнение, обобщение и широкое распространение данных рандомизированных клинических исследований для их использования в интересах пациентов [10]. Персонализированная медицина – инновационный метод выбора ЛС и режима их дозирования на основе знания генетических и функциональных особенностей пациента (по результатам исследований биомаркеров), что позволяет обеспечить проведение индивидуальной фармакотерапии, равно как и применение других медицинских вмешательств [11,12]. Таким образом, методология персонализированной медицины базируется на применении комплекса молекулярно-биологических методов фундаментальной медицины, результаты которых дают возможность врачу правильно оценивать взаимодействие организма пациента с выбранным ЛС и прогнозировать эффективность и безопасность проводимой фармакотерапии. Мы рассчитываем, что наше участие совместно с институтами РАН, занимающимися фундаментальными исследованиями в медицине, в реализации проекта “Разработка высокопроизводительных технологий многопараметрического

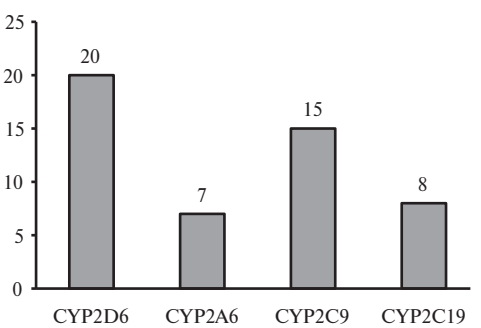

Рис. 4. Частота (%) полиморфизма генов различных изоферментов CYP у жителей Москвы (n=800)

ТАБЛИЦА 2. Корреляция между аллелями гена *SERPINA1* и концентрацией α_1-антитрипсина

Генотип ААТ	С(ААТ), мг/мл	Частота полиморфизма
MM	1,5-3,5	93/100
MZ	0,9-2,0	4,6/100
SS	1,0-2,0	1/1600
SZ	0,8-1,2	1/750
ZZ	0,2-0,5	1/1600

генетического скрининга пациентов для выбора стратегии персонализированной терапии" позволит сделать методологию персонализированной медицины максимально приближенной к реальной клинической практике.

Для развития методологии персонализированной медицины необходимо создание рабочей группы, включающей следующих специалистов:

- клинический фармаколог;
- профильный клиницист;
- патофизиолог;
- генетик;
- специалист в области физической химии.

При этом инструменты персонализированной медицины с позиции клинического фармаколога могут быть следующими:

1. Фенотипирование изоферментов цитохрома P450 и лекарственный мониторинг – определение концентрации ЛС, в том числе субстратов изоферментов цитохрома P450 и их метаболитов, с целью коррекции режима дозирования или для определения активности изоферментов цитохрома P450.
2. Генотипирование – поиск клинически значимых полиморфизмов генов, кодирующих изоферменты P450, транспортеры, рецепторы и др., в том числе с использованием технологии биочипов.
3. Определение концентрации других биомаркеров с целью уточнения диагноза и контроля над эффективностью и безопасностью фармакотерапии.
4. Определение активности функциональных систем.
5. Определение активности молекул мишеней и сопряженных с ними систем путем первичного введения ЛС (маркера) и оценки его действия с применением различных методов, позволяющих контролировать фармакологические эффекты ЛС (т.н. фармакодинамический мониторинг: спирография, ЭКГ, АД, биохимические анализы).

Заниматься персонализацией фармакотерапии должен прежде всего клинический фармаколог, поскольку его основной задачей является изучение взаимодействия ЛС и организма пациента. Комплекс методов персонализированной медицины может применяться у пациентов с различными заболеваниями, требующими медикаментозной терапии. Цель персонализированной медицины – проведение индивидуальной фармакотерапии на основании знаний особенности состояния генетической и функциональной системы пациента.

1. Bertram G. Katzung "Basic & Clinical Pharmacology", 10th edition. McGraw-Hill, 2007, p. 147.
2. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. 5-е издание, исправленное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015, с. 25.
3. Thomas F. Woolf "Handbook of Drug Metabolism". Marcel Dekker, Inc. New York, Basel. 1999.
4. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика: Учебное пособие. Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007, с. 248.
5. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008, 304 с.
6. Yip VL, Marson AG, Jorgensen AL, Pirmohamed M, Alfirevic A. HLA genotype and carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions: a systematic review. Clin Pharmacol Ther 2012;92(6):757-65.
7. Sanjay K. What do drug transporters really do? Nat Rev Drug Discov 2015;14(1):29–44.
8. Lima A, Bernardes M, Azevedo R, Medeiros R, Seabra V. Pharmacogenomics of methotrexate membrane transport pathway: can clinical response to methotrexate in rheumatoid arthritis be predicted? Int J Mol Sci 2015;16(6):13760-80.
9. Thoma A, Eaves FF. A brief history of evidence-based medicine (EBM) and the contributions of Dr David Sackett. Aesthet Surg J 2015;35(8):NP261-3.
10. Fox GN. Evidence-based medicine: a new paradigm for the patient. JAMA 1993;269(10):1253.
11. Кукес В.Г., Раменская Г.В., Сычев Д.А., Герасимов В.Б. и др. Применение MEGX-теста для оценки активности изофермента цитохрома Р-450 3А. Методические рекомендации. Москва, 2004, 22с.
12. Арзамасцев А.П., Раменская Г.В., Сычев Д.А., Кукес В.Г. Определение концентрации лекарственных средств и их метаболитов с целью оценки активности ферментов биотрансформации и транспортеров. Методическая разработка по клинической фармакологии. Москва, 2006.

Implementation of personalized medicine in Russia: clinical pharmacologist's view

V.G. Kukes, U.V. Olefir, A.B. Prokofyev, E.V. Shih, V.F. Marinin, G.V. Ramenskaia, A.L. Khokhlov, M.V. Zhyravleva, E.U. Demchenkova, A.S. Zhestovskaia, S.G. Rudnev, D.A. Sychev, N.A. Rumyantsev, T.V. Aleksandrova

Personalized medicine is a therapeutic approach involving the use of an individual's genetic and epigenetic information to tailor drug therapy or preventive care. Cytochrome P450 enzymes are essential for the metabolism of many medications and are a major source of variability in drug pharmacokinetics and response. Genetic polymorphism in these enzymes may influence a patient's response to commonly prescribed drug classes. Knowledge of the prevalence of the genetic polymorphism may improve the efficacy and safety of treatment.

Key words. *Personalized medicine, CYP450, isoenzymes, genetic polymorphisms.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (5), 14-17.

ЛЕКЦИЯ

Диагностика и лечение головокружения

Л.М. Антоненко

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

В статье описываются современные подходы к диагностике и лечению наиболее часто встречающихся вариантов головокружения — доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения (ДППГ), психогенного головокружения, центрального вестибулярного головокружения при сосудистой патологии головного мозга.

Ключевые слова. *Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение, центральное вестибулярное головокружение, лечение, винпоцетин.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (5), 18-22.

В медицинской практике под термином головокружение понимают состояние, при котором у больного возникают ощущение вращения окружающих предметов или иллюзия собственного вращения или движения [1-3]. Причины головокружения могут быть самыми разнообразными: заболевания кохлео-вестибулярного аппарата, психогенные расстройства, острые и хронические цереброваскулярные заболевания, дегенеративные заболевания центральной нервной системы (ЦНС).

Пациенты зачастую используют термин головокружение для обозначения различных симптомов, многие из которых совершенно не подходят под это определение: ощущение легкости в голове, слабости, пелены перед глазами и т.д. Для уточнения характера головокружения следует предложить пациенту описать возникающие ощущения, не используя слово головокружение. Например, описываемое пациентом ощущение потемнения в глазах при резком переходе в вертикальное положение указывает на дисфункцию вегетативной нервной системы; чувство слабости, пелены перед глазами при отсутствии объективных признаков поражения нервной системы может быть симптомом анемии. Если пациент описывает приступ с ощущением вращения окружающих предметов или собственного тела, то это чаще всего указывает на заинтересованность вестибулярного анализатора.

Для диагностики причины головокружения наиболее важными являются следующие параметры: характер и длительность головокружения, провоцирующие факторы, сопутствующие симптомы. Приступы головокружения могут быть кратковременными (от нескольких секунд до нескольких минут), что характерно, например, для вестибулярной пароксизмии. Головокружение с ощущением вращения предметов или самого пациента, длящееся в течение нескольких дней, может быть признаком вестибулярного нейронита или инфаркта в вертебрально-базилярной системе головного мозга [1-3].

Большое значение имеет выяснение факторов, вызывающих головокружение. Так, головокружение, провоцирующееся определенным положением головы, например, поворотом или запрокидыванием, наиболее характерно для доброкачественного пароксизмального позиционного головокружения (ДППГ). Если приступ головокружения провоцируется кашлем, громкими звуками, то это позволяет заподозрить у пациента перилимфатическую фистулу [2-4].

Установить правильный диагноз помогают симптомы, которые сопутствуют приступу головокружения. Например, если пациент указывает на то, что перед приступом головокружения у него возникают нарастающий шум в ухе, чувство заложенности, снижение слуха на это ухо, это может быть признаком болезни Меньера

Адрес: Москва, 119435, ул.Россолимо, д. 11, стр.1

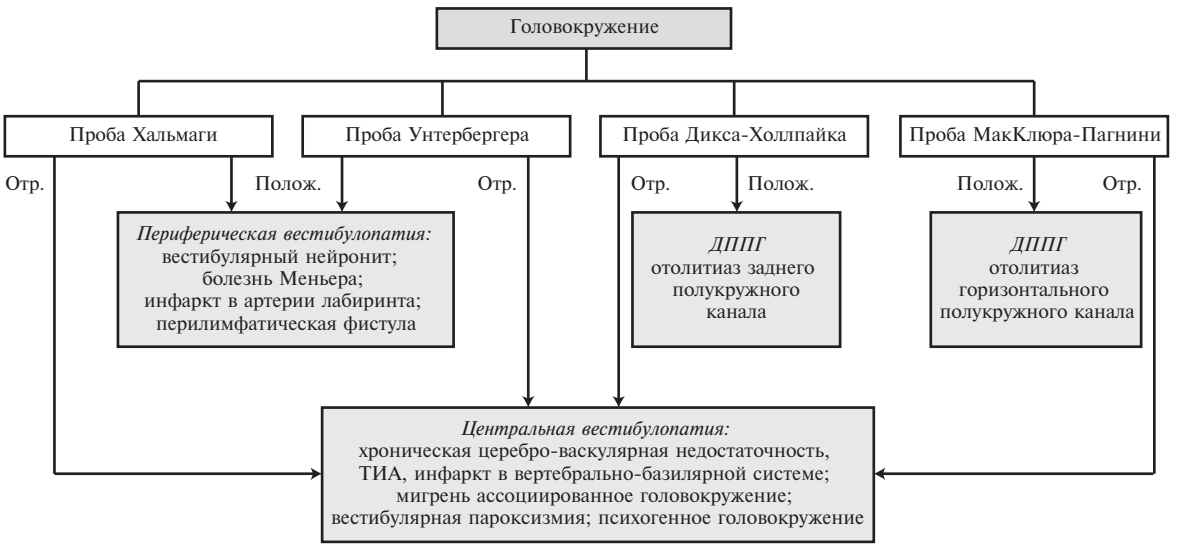

Рис. 1. Алгоритм клинического обследования пациента с головокружением

[3]. Остро возникшее головокружение и снижение слуха на одно ухо позволяют заподозрить инфаркт лабиринта (синдром передней нижней мозжечковой артерии) [5,6].

Таким образом, точно определив характер жалоб пациента, длительность, провоцирующие факторы и сопутствующие симптомы приступа головокружения, врач может значительно сузить круг диагностического поиска и выбрать план дальнейшего обследования, в который помимо неврологического осмотра целесообразно включить пробы, позволяющие выявить дисфункцию вестибулярной системы: пробы Хальмаги, Унтербергера, Дикса-Холлпайка, МакКлюра-Пагнини.

Проба Хальмаги: выполняется быстрый поворот головы пациента на 15-20° сначала в одну, а затем в другую сторону при фиксации взгляда на переносице находящегося перед пациентом врача. Проба считается положительной, если пациент не может сохранять фиксацию взора во время отведения головы в сторону, при этом глаза пациента отводятся в сторону поворота головы, а затем возвращаются в исходное положение. Положительная проба Хальмаги указывает на поражение периферического вестибулярного аппарата (периферическую вестибулопатию) на одноименной стороне.

Проба Унтербергера: пациенту предлагают сделать 20-40 шагов на месте с закрытыми глазами и вытянутыми вперед руками. Проба считается положительной, если пациент при этом поворачивается более чем на 45° в сторону. Положительная проба Унтербергера указывает на поражение периферического отдела вестибулярного аппарата с одноименной стороны.

Проба Дикса-Холлпайка: быстрое изменение положения пациента с повернутой на 45° в сторону головой из положения сидя в положение лежа с запрокидыванием головы несколько назад за край кушетки. Проба считается положительной при возникновении вращательного головокружения, сопровождающегося периферическим позиционным вертикально-ротаторным геотропным нистагмом. Положительная проба Дикса-Холлпайка является диагностическим критерием ДППГ и указывает на поражение (отолитиаз) заднего полукружного канала с той стороны, в которую была повернута голова пациента при проведении пробы.

Проба МакКлюра-Пагнини: лежащий на спине пациент выполняет поворот головы на 90° в сторону от средней линии. Если в этом положении возникает вращательное головокружение, сопровождающееся периферическим позиционным горизонтально-ротаторным нистагмом, пробу следует считать положительной. Положительная проба МакКлюра-Пагнини является диагностическим критерием ДППГ и указывает на поражение (отолитиаз) горизонтального полукружного канала.

Оценив результаты проведенного нейровестибулярного обследования, можно уже на клиническом этапе выявить наиболее часто встречающиеся причины головокружения: ДППГ, периферическую вестибулопатию, центральную вестибулопатию и психогенное головокружение. Алгоритм обследования пациента с головокружением представлен на рис. 1.

В различных исследованиях было показано, что наиболее частой причиной обращения пациентов с жалобой на головокружение было ДППГ (18,3% больных). Вторым по частоте оказалась психогенное головокружение (15,9%), третьим – центральное вестибулярное головокружение, обусловленное сосудистыми и воспалительными заболеваниями ствола мозга или мозжечка (13%) [3].

Основным клиническим признаком ДППГ являются приступы вращательного головокружения длительностью до нескольких минут, в большинстве случаев

сопровождающиеся тошнотой, нередко рвотой, возникающие при изменении положения головы [5]. ДППГ наиболее часто встречается у людей в возрасте 50-70 лет, хотя может развиться в любом возрасте. Механизмы развития ДППГ связаны с раздражением рецепторов вестибулярного аппарата отолитами (кристаллами карбоната кальция), которые попадают в полукружный канал и при движении активируют рецепторные клетки. Приступ головокружения при ДППГ почти всегда сопровождается вегетативными реакциями: тошнотой, рвотой, подъемом АД. Пациенты, страдающие артериальной гипертонией, часто расценивают приступ головокружения с повышением АД как проявление гипертонического криза и обращаются к терапевту с целью коррекции гипотензивной терапии [1-3,7,8].

Подтверждением диагноза ДППГ является положительная проба Дикса-Холлпайка для диагностики отолитиаза заднего или переднего полукружного канала или проба МакКлюра-Пагнини для выявления поражения горизонтального полукружного канала [2,7,8].

Лечение ДППГ проводится при помощи специальных упражнений и лечебных маневров, направленных на выведение отолитов из полукружных каналов лабиринта. Эффективной методикой для самостоятельного выполнения пациентом является упражнение Брандта-Даррофа [2,3,9,10]. Медикаментозная терапия ДППГ используется для ускорения процесса восстановления вестибулярной функции после проведения лечебного маневра или параллельно с проведением упражнения Брандта-Даррофа. Препаратом выбора считают бетагистина дигидрохлорид, который уменьшает ощущение головокружения, улучшает кровоток во внутреннем ухе, а также позитивно влияет на процессы вестибулярной компенсации и нейропластичности.

После ДППГ второй по частоте причиной обращения пациентов с жалобами на головокружение является психогенное головокружение [3,4]. Нередко причиной его оказывается перенесенный эпизод истинного вестибулярного головокружения с нарушением ориентации в пространстве, выраженной вегетативной реакцией, чувством тревоги, страха, например, вследствие вестибулярного нейронита или ДППГ [2,11]. Диагностика психогенного головокружения основывается на характерном сочетании жалоб на головокружение и неустойчивость, которые возникают приступами в положении стоя или при ходьбе, могут провоцироваться определенной обстановкой, часто сопровождаются тревогой при отсутствии объективных признаков вестибулярных нарушений. Однако при постановке данного диагноза необходимо исключить органическое происхождение головокружения, провести тщательное клиническое обследование системы поддержания равновесия, вестибулометрию и стабилографию. Длительно сохраняющиеся недиагностированные вестибулярные расстройства могут приводить к развитию тревожного расстройства и/или депрессии [11].

Лечение психогенного головокружения должно быть комплексным и включать курсовой прием ингибиторов обратного захвата серотонина, трициклических антидепрессантов в сочетании с регулярными упражнениями для тренировки равновесия и психотерапией [2].

Головокружение, обусловленное сосудистыми заболеваниями головного мозга – церебральным атеросклерозом и гипертонической церебральной ангиопатией, часто проявляется ощущением неустойчивости, пошатыванием при ходьбе, усиливающимся при поворотах, наклонах. У пожилых больных неустойчивость может сопровождаться падениями. Эти нарушения в большинстве случаев обусловлены повреждением лобно-подкорково-стволово-мозжечковых связей вследствие немых лакунарных инсультов или лейкоареоза. Проведенные исследования показали, что нарушения устойчивости, связанные с сосудистой лейкоэнцефалопатией, возникают у 40% таких больных [12].

Эпизоды системного головокружения могут быть обусловлены инфарктом головного мозга и транзиторной ишемической атакой (ТИА). Проведенное исследование показало, что около 0,7% случаев изолированного вестибулярного головокружения были обусловлены инсультом в зоне кровоснабжения медиальной ветви задней нижней мозжечковой артерии [5,6]. Другие варианты инфаркта головного мозга в вертебрально-базилярном бассейне, сопровождающиеся головокружением, сочетаются с симптомами очагового поражения головного мозга. Предположить сосудистую причину изолированного головокружения позволяет наличие у пациента стойкой артериальной гипертонии, фибрилляции предсердий, стенозирующего атеросклероза церебральных артерий, ранее перенесенного инсульта или повторных ТИА в анамнезе. Для диагностики данных нарушений важное значение имеет магнитно-резонансная томография головного мозга.

Лечение цереброваскулярных заболеваний головного мозга – сложная многоуровневая задача. Необходимо лечение артериальной гипертонии, атеросклероза, кардиальной патологии, нарушения свертывающей системы крови, которые являются причиной развития церебральных инсультов и сосудистой деменции. Для улучшения церебрального кровотока и метаболизма головного мозга целесообразно назначать сосудистые и ноотропные препараты. Наиболее перспективным препаратом является винпоцетин (Кавинтон) – синтетическое производное винкамина (алкалоида барвинка малого). Винпотенцин ингибирует Са/кальмодулинзависимую фосфодиэстеразу 1-го типа и потенциалзависимые Na^+-каналы и оказывает непосредственное действие на глютаматные рецепторы, ингибирует перекисное окисление липидов, вызывает вазодилатацию, повышает внутриклеточный уровень цГМФ в гладкой мускулатуре сосудистой стенки, причем по степени выраженности данного эффекта значительно превосходит все вазодилататоры. Препарат восстанавливает способность к ауторегуляции мозгового кровообращения; предотвращает развитие вазоконстрикторных изменений, обусловливающих феномен “no-reflow” в раннем

постишемическом периоде; обладает выраженным мембраностабилизирующим эффектом; стимулирует норадренергическую систему восходящей ретикулярной формации; участвует в модуляции нейропластичности (увеличивает рост дендритных шипиков) [13]. Терапевтический эффект при применении винпоцетина наблюдается с первого дня лечения, а его выраженность увеличивается при продолжении приема препарата. В исследовании "ГЛОБУС", в котором приняли участие 6065 пациентов в возрасте от 48 до 67 лет, лечение Кавинтоном форте в дозе 30 мг/сут в течение 2 месяцев привело к значительному уменьшению жалоб на системное (в 3,5 раза) и несистемное (в 3,9 раза) головокружение, а также к уменьшению неустойчивости при ходьбе (в 2,5 раза) [13]. В другом исследовании изучали эффективность винпоцетина (Кавинтона Комфорте в дозе 30 мг/сут в течение 3 мес) в лечении головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и оценивали его влияние на содержание нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови. Было выявлено достоверное увеличение концентрации BDNF более чем в два раза, а также достоверное уменьшение выраженности головокружения и улучшение двигательной активности больных [14].

Эффективность Кавинтона в лечении пациентов с головокружением можно проиллюстрировать следующими клиническими примерами.

Пациент Л., 65 лет, обратился с жалобами на остро возникшее вращательное головокружение с тошнотой и рвотой. В анамнезе ИБС, артериальная гипертония, гиперхолестеринемия. При обследовании в неврологическом статусе патологии не выявлено, координаторные пробы выполняет удовлетворительно, в позе Ромберга пошатывание, при ходьбе несколько расширена база шага. Нейровестибулярное обследование с видеонистагнографией: спонтанный нистагм в положении сидя с открытыми глазами и без фиксации взора отсутствует, пробы "head-shaking", Дикса-Холлпайка, МакКлюра-Пагнини, Хальмаги, Унтербергера отрицательные. Учитывая отсутствие признаков периферической вестибулопатии по данным нейровестибулярного обследования, а также признаков статической атаксии, пациенту была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга, показавшая наличие очага ишемии в области клочка мозжечка. Диагностирован инфаркт мозжечка.

В стационаре пациенту проводилось внутривенное капельное введение раствора Кавинтона 100 мг (n=5). После первой капельницы головокружение уменьшилось, рвота прекратилась. В связи с сохранявшейся неустойчивостью при ходьбе после капельного введения Кавинтона пациенту было рекомендовано продолжить прием винпоцетина в виде диспергируемой формы Кавинтон комфорте по 10 мг 3 раза в день в течение 3 месяцев. Одновременно проводилась терапия гипотензивными средствами, статинами и антиагрегантами. Для пациента был разработан курс вестибулярной гимнастики, которую он выполнял дома в течение трех месяцев. После окончания курса лечения неустойчивость полностью регрессировала, пациент вернулся к обычному образу жизни.

Пациентка К., 57 лет, обратилась с жалобами на эпизоды головокружения в виде неустойчивости при ходьбе, которые сочетались с онемением и нарушением чувствительности в левой половине туловища и конечностях. Эти эпизоды повторялись два раза в течение полугода, длились около двух часов и затем полностью проходили. В анамнезе артериальная гипертония, пароксизмальная фибрилляция предсердий. При обследовании в неврологическом статусе патологии не выявлено, координаторные пробы выполняла удовлетворительно, в позе Ромберга устойчива, ходьба не нарушена. Нейровестибулярное обследование с видеонистагнографией: спонтанный нистагм в положении сидя с открытыми глазами и без фиксации взора отсутствовал, пробы "head-shaking", Дикса-Холлпайка, МакКлюра-Пагнини, Хальмаги и Унтербергера были отрицательными.

Учитывая отсутствие признаков периферической вестибулопатии по данным нейровестибулярного обследования, а также сочетание эпизодов головокружения с симптомами очагового поражения головного мозга (преходящая гемигипестезия слева), пациентке была проведена магнитно-резонансная томография головного мозга, при которой были выявлены признаки гипертонической микроангиопатии головного мозга. При дуплексном сканировании магистральных артерий головы патологии не отмечено. Холтеровское мониторирование ЭКГ подтвердило наличие пароксизмов фибрилляции предсердий. Установлен диагноз: транзиторные ишемические атаки в вертебрально-базилярном бассейне.

Пациентке был рекомендован прием Кавинтона комфорте по 10 мг 3 раза в день в течение 3 месяцев. Кроме того, она продолжила прием гипотензивных средств и антикоагулянта. После окончания курса лечения Кавинтоном комфорте, а также при дальнейшем наблюдении в течение полугода эпизоды головокружения не повторялись.

Таким образом, головокружение – это многоликий синдром, требующий тщательного сбора анамнеза, уточнения характера ощущений пациента, длительности, частоты, провоцирующих факторов приступов головокружения и сопутствующих симптомов. Грамотно собранный анамнез и оценка функции вестибулярного анализатора в большинстве случаев позволяют избежать диагностических ошибок. Наиболее эффективным лечением головокружения является сочетание медикаментозной терапии с проведением вестибулярной реабилитации.

1. Парфенов В.А., Замерград М.В. Головокружение в неврологической практике. Неврологический журнал 2005;1:4-11.
2. Парфенов В.А., Замерград М.В., Мельников О.А. Головокружение: диагностика, лечение, распространенные диагностические ошибки. Учебное пособие. М.: Издательство "Медицинское информационное агентство"; 2011, 190 с.
3. Brandt T, Dieterich M. Vertigo and dizziness: common complains. London: Springer, 2004, 208 p.
4. Bronstein AM, Gresty MA, et al. Phobic postural vertigo. Neurology 1997;

46:1480-1.
5. Замерград М.В., Головокружение: роль сосудистых факторов. Эффективная фармакотерапия. Неврология и Психиатрия 2013;4:4-5
6. Парфенов В.А., Абдулина О.В., Замерград М.В. Периферическая вестибулопатия под маской инсульта. Неврологический журнал 2005;6:28-32.
7. Brandt T, Huppert I, Hecht J, et al. Benign paroxysmal positioning vertigo: a long-term follow-up (6-17 years) of 125 patients. Acta Otolaryngol 2006;126: 160-3.
8. Brandt T, Daroff RB. Physical therapy for benign paroxysmal positional vertigo. Arch Otolaryngol 1980;106:484-5.
9. Brandt T, Huppert T, Hufner K, et al. Long-term course and relapses of vestibular and balance disorders. Restor Neurol Neurosci 2010;28:69-82.
10. Парфенов В.А. Дифференциальная диагностика и лечение головокружения у больных артериальной гипертонией. Терапевтический архив 2005;1:56-8.
11. Парфенов В.А., Абдулина О.В., Замерград М.В. Периферическая вестибулопатия под маской инсульта. Неврологический журнал 2005;6:28-32.
12. Яхно Н.Н., Левин О.С., Дамулин И.В. Сопоставление клинических и МРТ-данных при дисциркуляторной энцефалопатии. Сообщение 1. Двигательные нарушения. Неврологический журнал 2001;6(2):10-5.
13. Путилина М.В., Баранова О.А. Результаты многоцентровой клинико-эпидемиологической наблюдательной программы “ГЛОБУС” (определение распространенности головокружения и оценка схем терапии на амбулаторном уровне). Журнал неврологии и психиатрии 2014;5:33-8.
14. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Яковлев Е.В. и др. Оценка эффективности винпоцетина (Кавинтона Комфорте) в лечении головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией по уровню нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме крови. Клин фармакол тер 2016;25(1): 49-54.

Current diagnosis and treatment of dizziness

L.M. Antonenko

An article summarizes current diagnosis and treatment for the most common types of dizziness, including benign paroxysmal positional vertigo, psychogenic dizziness, central vestibular dizziness in patients with cerebrovascular diseases.

Key words. *Benign paroxysmal positional vertigo, central vestibular dizziness, treatment, vinpocetin.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (5), 18-22.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Поражение почек при различных вариантах АНЦА-ассоциированных васкулитов

Н.М. Буланов[1], С.В. Моисеев[1,2], П.И. Новиков[1], Е.И. Кузнецова[1], А.Д. Мешков[1], Е.А. Макаров[2], Л.В. Козловская[1], Н.А. Мухин[1,2]

[1]Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, [2]МГУ им. М.В. Ломоносова

Цель. Сопоставить частоту, характер и исходы поражения почек у пациентов с гранулематозом с полиангиитом (ГПА), микроскопическим полиангиитом (МПА) и эозинофильным гранулематозом с полиангиитом (ЭГПА).

Материал и методы. В исследование были включены 374 больных АНЦА-ассоциированными васкулитами (ААВ). Диагноз устанавливали в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов и номенклатурой, принятой на конференции в Чапел-Хилле в 2012 г. Определяли уровень креатинина сыворотки крови (Scr), расчетную скорость клубочковой фильтрации, показатели гематурии и суточной протеинурии в динамике, частоту быстропрогрессирующей почечной недостаточности (двукратное нарастание уровня Scr за ⩽3 мес), которую расценивали как клинический эквивалент быстропрогрессирующего гломерулонефрита (БПГН).

Результаты. Клинические признаки поражения почек выявили у 183 (48,9%) из 374 больных ААВ. Частота его была самой высокой у пациентов с МПА (96,9%) и достоверно ниже ($p \leqslant 0{,}001$) у пациентов с ГПА (44,0%) и ЭГПА (22,7%). Поражение почек при МПА характеризовалось более высокой протеинурией и гематурией и более частым, чем при ГПА и ЭГПА, развитием артериальной гипертонии и клинической картины БПГН ($p<0{,}017$). Развитие терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) отмечено у 10,9% больных. Достоверными предикторами ее формирования были Scr до начала лечения и быстрые темпы его прироста ($p<0{,}05$). Несмотря на эффективную иммуносупрессивную терапию у 49,7% пациентов с ААВ к концу наблюдения сохранялся высокий риск дальнейшего прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). Наличие антител к протеиназе-3 по сравнению с антителами к миелопероксидазе ассоциировалось с меньшей выраженностью гематурии и протеинурии, меньшей частотой развития БПГН и артериальной гипертонии, но более высоким риском обострений системного васкулита ($p<0{,}05$).

Заключение. Частота и характер течения поражения почек зависят как от нозологической формы ААВ, так и от типа антител к цитоплазме нейтрофилов. После достижения ремиссии ААВ необходимо контролировать функцию почек, учитывая риск дальнейшего прогрессирования ХБП по неиммунным механизмам.

Ключевые слова. *АНЦА-ассоциированные васкулиты, быстропрогрессирующий гломерулонефрит, хроническая болезнь почек (ХБП).*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (5), 23-29.

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

В соответствии с современной номенклатурой к группе АНЦА-ассоциированных васкулитов (ААВ) относят гранулематоз с полиангиитом (Вегенера, ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (Черга-Страусс, ЭГПА) [1]. Среди широкого спектра клинических проявлений ААВ одним из наиболее прогностически значимых является поражение почек – АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит (АНЦА-ГН), частота которого при разных нозологических формах ААВ составляет от 20% до 90% [2]. Поражение почек при ААВ нередко протекает по типу быстропрогрессирующего гломерулонефрита (БПГН) [3] и приводит к развитию терминальной хронической почечной недостаточности (тХПН) у каждого пятого

пациента [4]. Доля ААВ в структуре причин БПГН у пациентов старшего возраста превышает 50% [5].

Целью исследования было изучить частоту, клинические варианты и исходы поражения почек у больных ГПА, МПА и ЭГПА.

Материал и методы

В исследование были включены 374 пациента с ААВ (234 – с ГПА, 65 – с МПА и 75 – с ЭГПА), в том числе 128 мужчин и 246 женщин в возрасте в среднем 50,6±16,0 лет (от 14 до 86), обследованных в 2013-2015 гг. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз во всех случаях соответствовал критериям Американской коллегии ревматологов и номенклатуре, принятой на конференции в Чапел-Хилле в 2012 г. [1,6]. У 179 (47,9%) пациентов диагноз был подтвержден при гистологическом исследовании, в том числе слизистой верхних дыхательных путей у 64 (17,1%), легкого у 21 (5,6%), кожи у 5 (1,3%), тканей орбиты у 46 (12,3%), других органов и тканей у 24 (6,4%). Медиана длительности заболевания составила 51,5 (24,5; 96,5) мес.

Активность заболевания оценивали с помощью Бирмингемского индекса активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS, version 3.0), а тяжесть далеко зашедших необратимых поражений органов – с помощью индекса повреждения (Vasculitis Damage Index, VDI) [7,8].

Для оценки характера и тяжести поражения почек определяли уровень креатинина сыворотки крови (Scr) и расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), показатели гематурии и суточной протеинурии в дебюте заболевания и в конце динамического наблюдения. Расчет СКФ по формуле CKD-EPI и определение стадии хронической болезни почек (ХБП), а также диагностику острого повреждения почек (ОПП) проводили в соответствии с рекомендациями KDIGO (2012) и Ассоциации нефрологов и Научного общества нефрологов России [9–11].

Диагноз АНЦА-ГН был подтвержден при биопсии почки у 20 пациентов. Клиническим эквивалентом БПГН считали сочетание острого нефритического или мочевого синдрома с быстропрогрессирующей почечной недостаточностью – двукратным нарастанием уровня креатинина сыворотки за ⩽3 мес [12]. Степень повышения артериального давления (АД) определяли в соответствии с рекомендациями ВНОК [13].

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы Statistica (StatSoft) версии 7.0.

Результаты

Частота поражения почек у больных ААВ. Признаки поражения почек выявили у 183 (48,9%) из 374 пациентов с ААВ. Частота его зависела от нозологической формы васкулита и была выше у больных МПА (96,9%), несколько ниже – у больных ГПА (44,0%) и самой низкой – у пациентов с ЭГПА (22,7%). Различия между группами были высоко достоверными (все p⩽0,001).

Характеристика больных ААВ с поражением почек. Возраст пациентов в начале заболевания у пациентов с поражением почек составил 49 (31; 58) лет и существенно не отличался между тремя группами (p=0,5). Среди пациентов с АНЦА-ГН преобладали женщины (61,7%): соотношение мужчин и женщин с поражением почек было сопоставимо в группах пациентов с ГПА (40:63), МПА (24:39) и ЭГПА (6:11) (p=0,96). Время до установления диагноза ААВ в группе пациентов с поражением почек в среднем составило 7 (3,0; 20,5) мес и не отличалось между группами (p=0,57). Величина индекса BVAS в начале заболевания была выше у больных ГПА (табл. 1). Величина индекса VDI к концу наблюдения у пациентов с МПА была достоверно ниже, чем у пациентов с ГПА и ЭГПА, что отражало меньшую частоту внепочечных проявлений у пациентов с МПА.

Клинические особенности поражения почек. У 60 (32,8%) из 183 пациентов поражение почек было одним из первых проявлений заболевания. У остальных больных клинические признаки вовлечения почек были выявлены через 5 (2; 15) мес после начала ААВ. К моменту установления диагноза поражение почек отмечалось у 130 (71%) из 183 пациентов. Срок развития почечных проявлений заболевания у пациентов с МПА был достоверно меньше, чем у пациентов с ГПА. Позднее присоединение поражения почек (максимум через 112 мес после начала заболевания) обычно наблюдали у больных с частыми обострениями заболевания при отмене поддерживающей иммуносупрессивной терапии.

Развитие гематурии отмечено у 167 (91,3%) из 183 пациентов. Частота ее была сопоставимой при всех нозологических формах ААВ, а величина эритроцитурии у пациентов с МПА достоверно превышала таковую у больных ГПА и ЭГПА (табл. 1). Макрогематурия также чаще встречалась у больных МПА.

Протеинурия наблюдалась у 154 (84,2%) из 183 пациентов с сопоставимой частотой у больных с разными ААВ (табл. 1). Протеинурия в большинстве случаев не достигала нефротического уровня и была выше у пациентов с МПА. Нефротический синдром отмечен у 19 (10,4%) из 183 пациентов.

Относительно благоприятный вариант поражения почек, проявлявшегося изолированным мочевым синдромом (протеинурией, не достигавшей нефротического уровня, и/или микрогематурией) без значимого снижения функции почек (рСКФ⩾60 мл/мин/1,73 м^2) и артериальной гипертонии, наблюдался у 57 (31,1%) из 183 больных. Доля таких пациентов была выше в группе ГПА (38,8%).

У 68 (37,2%) из 183 пациентов поражение почек сопровождалось артериальной гипертонией, частота которой была выше у больных МПА, однако различия между группами не достигли статистической значимости (табл. 1). У 46 (67,6%) из 68 пациентов артериальная гипертония была компонентом БПГН.

Пациенты с МПА характеризовались более выраженным исходным снижением функции почек. Кроме того, у больных МПА чаще наблюдали снижение рСКФ <15 мл/мин/1,73 м^2 до начала лечения, при этом различия были достоверными между группами пациентов с МПА и ГПА (табл. 1).

Быстропрогрессирующая почечная недостаточность. У 70 (38,3%) из 183 пациентов было отмечено сочетание острого нефритического или мочевого синдрома с быстрым прогрессированием почечной недостаточно-

ТАБЛИЦА 1. Частота и выраженность клинических проявлений поражения почек у пациентов с ГПА, МПА и ЭГПА

Показатель	Все пациенты, n=183	ГПА (1), n=103	МПА (2), n=63	ЭГПА (3), n=17	Достоверность различий
BVAS до начала лечения	20 (15; 25)	23 (16; 27)	19 (14; 21)	19 (16; 23)	p_{1-2}=0,0018 p_{1-3}=0,12 p_{2-3}=0,76
VDI к концу наблюдения	5 (3; 7)	6 (4; 9)	4 (2; 5)	6 (5; 7)	p_{1-2}<0,00001 p_{1-3}=0,48 p_{2-3}=0,0013
Гематурия, n (%)	167 (91,3)	94 (91,3)	59 (93,7)	14 (82,4)	p_{1-2}=0,77 p_{1-3}=0,37 p_{2-3}=0,16
Макрогематурия, n (%)	22 (12)	7 (6,8)	14 (22,2)	1 (5,9)	p_{1-2}=0,0069 p_{1-3}=1,0 p_{2-3}=0,17
Гематурия, в поле зрения	34 (17; 70)	30 (15;60)	40 (25;100)	18 (12;35)	p_{1-2}=0,015 p_{1-3}=0,079 p_{2-3}=0,0028
Протеинурия, n (%)	154 (84,2)	85 (82,5)	57 (90,5)	12 (70,6)	все p>0,017
Нефротический синдром, n (%)	19 (10,4%)	11 (10,7)	8 (12,7)	0	все p>0,017
Протеинурия, г/сут	0,9 (0,45; 1,5)	0,72 (0,4; 1,5)	1,2 (0,73; 1,8)	0,48 (0,31; 0,57)	p_{1-2}=0,012 p_{1-3}=0,013 p_{2-3}=0,00018
Артериальная гипертония, n (%)	68 (37,2)	31 (30,1)	31 (49,2)	6 (35,3)	все p>0,017
Scr до начала лечения, мкмоль/л	144,5 (80; 320)	118,5 (78; 212)	250 (99; 501)	132,6 (90; 155)	p_{1-2}=0,0005 p_{1-3}=0,65 p_{2-3}=0,042
Исходная рСКФ, мл/мин/1,73 м^2	42,0 (15,3; 78,3)	55,8 (24,3; 88,8)	19,5 (10,3; 74,5)	47,4 (30,3; 63,3)	p_{1-2}=0,0007 p_{1-3}=0,43 p_{2-3}=0,085
Исходная рСКФ<15 мл/мин/1,73 м^2, n (%)	44 (24,0)	16 (15,5)	26 (41,3)	2 (11,8)	p_{1-2}=0,0004 p_{1-3}=1,0 p_{2-3}=0,025
БПГН, n (%)	70 (38,3)	29 (28,2)	38 (60,3)	3 (17,6)	p_{1-2}=0,00004 p_{1-3}=0,56 p_{2-3}=0,0023
ОПП в анамнезе, n (%)	27 (14,8)	11 (10,7)	14 (22,2)	2 (11,8)	все p>0,017
ОПП в дебюте, n (%)	18 (9,8)	7 (6,8)	11 (17,5)	0	все p>0,017
тХПН	20 (10,9)	11 (10,7)	7 (11,3)	2 (11,8)	все p>0,017

Примечание: с учетом коррекции на множественные сравнения (поправка Бонферрони) различия достоверны при p<0,017

сти (двукратное увеличение Scr за ⩽3 мес.). Частота этого симптомокомплекса, который мы рассматривали в качестве клинического эквивалента БПГН, была достоверно выше в группе пациентов с МПА (табл. 1). У 16 (22,3%) из 70 пациентов выполнена биопсия почки. Характерная для АНЦА-ГН морфологическая картина экстракапиллярного (“с полулуниями”) гломерулонефрита 3 типа (малоиммунный) была описана в 9 (56,2%) из 16 случаев. В 3 (18,8%) биоптатах определялись признаки мезангиокапиллярного гломерулонефрита, в 2 (12,5%) – тотальный нефросклероз, а 2 (12,5%) биоптата были неинформативными.

Группа пациентов с клинической картиной БПГН (n=70) по сравнению с пациентам без БПГН (n=113) характеризовалась более высокой частотой макрогематурии, протеинурии, увеличения sCr>500 мкмоль/л, артериальной гипертонии и ОПП, а также более высокими эритроцитурией и суточной протеинурией (табл. 2). Обращало на себя внимание более частое развитие у этих пациентов нефротического синдрома. Исходы заболевания, как почечные, так и общие, были достоверно хуже у пациентов с БПГН – за время наблюдения в этой группе достоверно чаще отмечали прогрессирование ХБП до поздних стадий (относительный риск [ОР] 2,45; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,67–3,60), включая терминальную (ОР 30,7; 95% ДИ 4,20–224,09). У пациентов с БПГН была также выше смертность (ОР 4,84; 95% ДИ 1,36–17,28), что, по-видимому, обусловлено достоверно более частым его сочетанием с другими жизнеугрожающими проявлениями ААВ – геморрагическим альвеолитом и поражением желудочно-кишечного тракта (p<0,05).

Острое повреждение почек. За время болезни 27 (14,8%) из 183 пациентов с АНЦА-ГН перенесли эпизод ОПП. Частота его достоверно не отличалась у больных с разными ААВ (табл. 1). ОПП 2 степени было диагностировано у 29,6% пациентов, ОПП 3 степени – у 66,7%. У 8 (44,4%) из 18 пациентов с ОПП 3 степени стремительное ухудшение функции почек потребовало проведения заместительной почечной терапии. В 20 (74,1%) из 27 наблюдений наиболее вероятной причиной острого ухудшения функции почек была высокая активность ААВ, в 4 (14,8%) – ятрогенные вмешательства, в 3 (11,1%) – другие причины, в частности инфекционные и сердечно-сосудистые осложнения.

Исходы поражения почек у пациентов с ААВ. За время наблюдения прогрессирование почечной недостаточности до терминальной стадии наблюдалось у 20 (11,0%)

ТАБЛИЦА 2. Особенности течения заболевания у пациентов с БПГН

Проявления	БПГН (+), n=70	БПГН (−), n=113	p
АНЦА (+), n (%)	69 (98,6)	99 (87,6)	0,01
Гематурия, n (%)	65 (92,9)	102 (90,3)	0,60
Макрогематурия, n (%)	14 (20,0)	8 (7,1)	0,0175
Гематурия в п/зр, M (IQR)	50 (25;100)	26 (14;55)	0,00014
Протеинурия, n (%)	66 (94,3)	88 (77,9)	0,003
Протеинурия, г/сут, M (IQR)	1,37 (0,9; 2,9)	0,51 (0,37; 1,04)	<0,00001
Нефротический синдром, n (%)	15 (21,4)	4 (3,5)	0,00023
Артериальная гипертония, n (%)	46 (65,7)	22 (19,5)	<0,00001
Scr >500 мкмоль/л до начала лечения, n (%)	25 (35,7)	2 (1,8)	<0,00001
ОПП в анамнезе, n (%)	24 (34,3)	3 (2,7)	<0,00001
ХБП 3Б-5 стадии, n (%)	41 (58,6)	27 (23,9)	<0,0001
тХПН, n (%)	19 (27,5)	1 (0,9)	<0,00001
Геморрагический альвеолит, n (%)	23 (33,8)	10 (9,0)	0,00005
Поражение желудочно-кишечного тракта, n (%)	8 (11,4)	2 (1,8)	0,0075
Летальный исход, n (%)	9 (12,9)	3 (2,7)	0,0113

Примечание: различия считали достоверными при p<0,05

из 182 пациентов (один больной умер в течение первых 3 мес после начала заболевания, поэтому оценить стадию ХБП к концу наблюдения не удалось). Частота развития тХПН не зависела от нозологической формы заболевания (табл. 1). Медиана срока развития тХПН составила 12 (6,5; 34,5) мес. У 3 пациентов с ГПА терминальная почечная недостаточность развилась более чем через 5 лет с момента дебюта заболевания (78, 174 и 288 мес), что было обусловлено не активностью заболевания, а прогрессированием ХБП по неиммунным механизмам.

При оценке методом Каплана-Майера показатели 1- и 5-летней почечной выживаемости в целом составили, соответственно, 94,1% и 88,7%, в том числе в группе пациентов с ГПА − 95,1% и 91,4%, МПА − 90,6% и 84,4%, ЭГПА − 100% и 84,4% (рис. 1). При расчете комбинированной конечной точки (тХПН + летальный исход) показатели 1-летней и 5-летней выживаемости были равны 92,4% и 83,8%, соответственно, в том числе в группе пациентов с ГПА − 95,1% и 87,4%, МПА − 85,9% и 77,5%, ЭГПА − 100% и 84,4% (рис. 2). Достоверными предикторами развития тХПН были только sCr в начале лечения и быстрое нарастание почечной недостаточности (p<0,05).

К концу наблюдения у 165 пациентов удалось установить стадию ХБП на основании рСКФ и суточной протеинурии, что позволило провести стратификацию риска дальнейшего прогрессирования ХБП в соответствии с рекомендациями KDIGO (рис. 3). Почти половина (49,7%) пациентов находились в группе высокого и очень высокого риска.

Особенности течения поражения почек в зависимости от наличия и типа АНЦА. Частота поражения почек у пациентов с серопозитивным вариантом ААВ (60,4%) была достоверно выше, чем у больных с серонегативным ААВ (15,6%; p<0,00001). АНЦА были выявлены у большинства пациентов с поражением почек (89,6%). У больных ГПА с поражением почек чаще определялись антитела к протеиназе-3 (ПР3-АНЦА), у больных МПА и ЭГПА − антитела к миелопероксидазе (МПО-АНЦА).

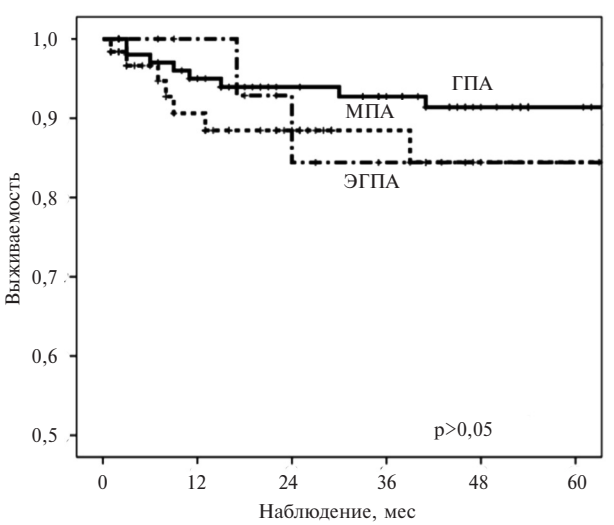

Рис. 1. Оценка почечной выживаемости методом Каплана-Майера

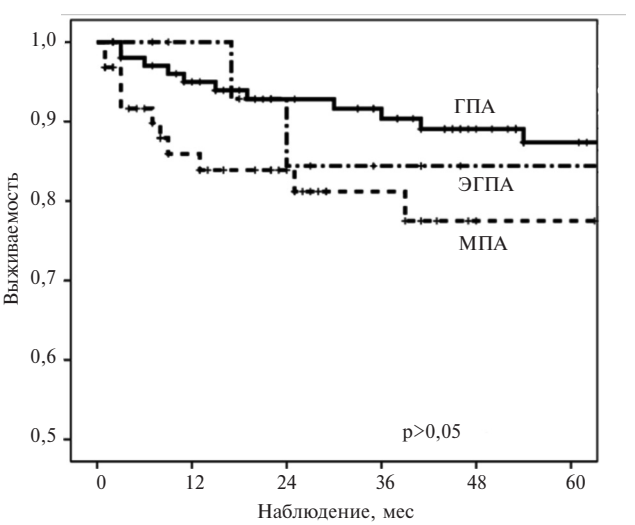

Рис. 2. Оценка выживаемости при использовании комбинированной конечной точки (тХПН + летальный исход) методом Каплана-Майера

ТАБЛИЦА 3. Частота выявления различных типов АНЦА у пациентов с поражением почек при ААВ

Тип АНЦА	Все, n=183	ГПА, n=103	МПА, n=63	ЭГПА, n=17
ПР3-АНЦА, n (%)	96 (52,4)	78 (75,7)	17 (27,0)	1 (5,9)
МПО-АНЦА, n (%)	56 (30,6)	12 (11,7)	35 (55,6)	9 (52,9)
ПР3-АНЦА + МПО-АНЦА, n (%)	6 (3,3)	2 (1,9)	4 (6,3)	0
Недифференцированные АНЦА, n (%)	6 (3,3)	1 (1,0)	4 (6,3)	1 (5,9)
АНЦА-негативные, n (%)	15 (8,2)	8 (7,8)	2 (3,2)	5 (29,4)
Нет данных, n (%)	4 (2,2)	2 (1,9)	1 (1,6)	1 (5,9)

Частота серонегативного варианта заболевания была достоверно выше у больных ЭГПА (табл. 3).

Частота поражения почек у пациентов с ПР3-АНЦА и МПО-АНЦА достоверно не отличалась (65,3% и 75,7%, соответственно; p=0,13). Среди 183 больных ААВ с поражением почек ПР3-АНЦА были выявлены в 96 случаев, а МПО-АНЦА – в 56. У пациентов с МПО-АНЦА отмечалось более тяжелое течение гломерулонефрита, характеризовавшегося более частым развитием БПГН (ОР 1,51, 95% ДИ 1,04–2,19) и артериальной гипертонии, тенденцией к более частому формированию протеинурии, а также достоверно худшими показателями функции почек как в начале заболевания, так и в конце наблюдения (p<0,05) (табл. 4). Однако частота развития тХПН в двух группах была сопоставимой. В то же время у больных с ПР3-АНЦА чаще наблюдали обострения заболевания, а также персистирующую активность заболевания (p<0,05) (табл. 4).

Обсуждение

Поражение почек остается одним из самых частых проявлений ААВ. В нашем исследовании частота его у пациентов с МПА (96,9%) и ЭГПА (22,7%) соответствовала опубликованным ранее данным [3,14], а у пациентов с ГПА (44,0%) была несколько ниже ожидаемой (60-80%) [15], что было связано со сравнительно большой долей в обследованной популяции пациентов (23,1%) с локальной формой ГПА. У большинства пациентов признаки поражения почек определялись к моменту постановки диагноза ААВ, хотя развитие гломерулонефрита возможно и на поздних этапах заболевания.

Клинически поражение почек чаще проявлялось гематурией и различной степени протеинурией, которая сравнительно редко достигала нефротического уровня. Более чем у трети больных наблюдалась быстропрогрессирующая почечная недостаточность, которую мы расценивали как клинический эквивалент БПГН – наиболее тяжелый вариант АНЦА-ГН. О правомерности такого допущения свидетельствуют результаты проведенного исследования биопсийного материала почек у части больных и данные исследований других авторов, в которых была установлена четкая взаимосвязь указанного клинического симптомокомплекса с морфологически подтвержденным АНЦА-ассоциированным БПГН [16]. Мы считаем, что при отсутствии противопоказаний всем больным ААВ с поражением почек целесообразно проводить нефробиопсию для оценки гистологического варианта гломерулонефрита в соответствии с рекомендациями EUVAS [17,18], хотя в клинической практике отсутствие гистологического подтверждения характера АНЦА-ассоциированного поражения почек обычно не является препятствием к назначению активной патогенетической терапии при условии установленного диагноза ААВ. В нашем исследовании развитие БПГН у пациентов с ААВ ассоциировалось с неблагоприятными общими и почечными исходами и часто сочеталось с другими жизнеугрожающими проявлениями заболевания. В связи с этим морфологическое подтверждение этого варианта гломерулонефрита важно с точки зрения выбора схемы и определения объема иммуносупрессии.

Клинические особенности и тяжесть течения почечного процесса у пациентов в нашем исследовании зависели от типа ААВ, в частности по сравнению с другими группами у пациентов с МПА отмечались более высокие протеинурия, гематурия, уровень сывороточного креатинина, чаще развивалась картина БПГН. Однако

ТАБЛИЦА 4. Клинические особенности поражения почек в зависимости от типа АНЦА

Проявления	ПР3-АНЦА + (n=96)	МПО-АНЦА + (n=56)	p
Гематурия, n (%)	88 (91,7)	51 (91,1)	1,0
Гематурия, в п/зр	30 (16; 60)	40 (20;100)	0,12
Протеинурия, n (%)	78 (81,3)	52 (92,9)	0,0578
Суточная протеинурия, г	0,9 (0,5; 1,5)	1,1 (0,5; 1,9)	0,41
Нефротический синдром, n (%)	12 (12,5)	6 (10,7)	0,80
Нефрогенная гипертония, n (%)	30 (31,3)	30 (53,6)	0,0096
Scr в дебюте, мкмоль/л	130,8 (80; 275)	194 (97,2; 400,0)	0,0566
рСКФ в дебюте, мл/мин/1,73 м^2	45,4 (20,7; 88)	30,3 (11,0; 63,9)	0,0376
БПГН, n (%)	33 (34,4%)	29 (51,8)	0,041
ОПП в анамнезе, n (%)	14 (14,6)	10 (17,9)	0,65
Scr в конце наблюдения, мкмоль/л	102,5 (74,3; 140,6)	119,0 (98,1; 208,6)	0,0076
рСКФ в конце наблюдения, мл/мин/1,73 м^2	66,6 (35,3; 89,0)	48,1 (25,6; 72,0)	0,0055
тХПН, n (%)	11 (11,5)	7 (12,5)	0,62
Летальный исход, n (%)	5 (5,2)	5 (8,9)	0,50
Обострение за 5 лет, n (%)	59 (65,6)	20 (41,7)	0,011
Персистирующая активность, n (%)	52 (54,2)	18 (32,1)	0,024

Примечание: различия считали достоверными при p<0,05

рСКФ, мл/мин/1,73 м² \ Протеинурия, мг/сут	A1 (<150) n=87	A2 (150-500) n=43	A3 (>500) n=35
C1 (⩾90) n=34	24 (14,5)	7 (4,2)	3 (1,8)
C2 (60-89) n=50	31 (18,8)	14 (8,5)	5 (3,0)
C3а (45-59) n=20	7 (4,2)	10 (6,1)	3 (1,8)
C3б (30-44) n=26	15 (9,1)	6 (3,6)	5 (3,0)
C4 (15-29) n=17	7 (4,2)	4 (2,4)	6 (3,6)
C5 (<15) n=18	3 (1,8)	2 (1,2)	13 (7,9)

Рис. 3. Частота развития различных стадий ХБП к концу наблюдения у пациентов с поражением почек в рамках ААВ (n=165), n (%). Белый – низкий и средний риск, светло-серый – высокий риск, серый – очень высокий риск прогрессирования ХБП.

исходы заболевания существенно не различались между тремя сравниваемыми группами, что в определенной степени может быть обусловлено более ранней диагностикой МПА и, как следствие, своевременным началом патогенетической терапии, в том числе у пациентов с агрессивным течением заболевания.

Полученные нами данные согласуются с высказываемой концепцией о зависимости тяжести клинических проявлений ААВ не только от нозологической формы заболевания, но и от типа циркулирующих антител – ПР3-АНЦА или МПО-АНЦА [19]. У пациентов с МПО-АНЦА мы наблюдали более тяжелое, чем у пациентов с ПР3-АНЦА, течение гломерулонефрита с более частым развитием быстропрогрессирующей почечной недостаточности. Однако почечные исходы у пациентов с различными типами АНЦА были сходными, что не соответствует результатам некоторых других исследований [20].

Частота развития тХПН у пациентов в нашем исследовании была существенно ниже таковой в других крупных исследованиях (20-25% среди всех пациентов с ААВ) [21]. Вероятно, это связано с тем, что часть пациентов выбыли из-под наблюдения в связи с переводом на заместительную почечную терапию по месту жительства. Основными предикторами неблагоприятного почечного исхода по данным многофакторного регрессионного анализа были уровень креатинина сыворотки крови до начала лечения и быстрые темпы его прироста, что согласуется с данными других исследований [22–24].

На наш взгляд, большое значение имеют полученные нами данные о частоте формирования ХБП за период наблюдения (4,2 года), которые свидетельствуют о сохранении высокого риска прогрессирования почечной дисфункции почти у половины пациентов, причем, по нашему мнению, не столько из-за активности иммунного воспаления, сколько вследствие преимущественно неиммунных механизмов прогрессирования. Это предположение обосновывает необходимость мониторирования функции почек у больных даже после достижения полной ремиссии ААВ, подбора оптимальной нефропротективной терапии и коррекции сопутствующих метаболических нарушений.

Заключение

Частота и течение поражения почек зависят как от варианта ААВ, так и типа АНЦА: у пациентов с МПА и МПО-АНЦА отмечаются более тяжелое течение почечного процесса, в том числе более частое формирование клинической картины БПГН. У всех больных ААВ с поражением почек необходимо контролировать уровень креатинина сыворотки крови, как в период активности заболевания, так и после достижения ремиссии с целью стратификации риска дальнейшего прогрессирования ХБП по неиммунным механизмам и проведения нефропротективной терапии.

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum. 2013; 65(1):1-11.
2. Семенкова Е.Н. Системные некротизирующие васкулиты. Приложение к журналу “Врач”. Москва: изд. дом “Русский врач”. 2001.
3. Макарьянц МЛ. Поражение почек при АНЦА-ассоциированных васкулитах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 1997, 21 с.
4. Westman KW, Bygren PG, Olsson H, et al. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener’s granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. J Am Soc Nephrol. 1998;9(5):842-52.
5. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. Kidney Int. 2003;63(3):1164-77.
6. Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Patients and methods. Arthritis Rheum. 1990;33(8):1068-73.
7. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). Ann Rheum Dis. 2009;68(12):1827-32.
8. Bhamra K, Luqmani R. Damage assessment in ANCA-associated vasculitis. Curr Rheumatol Rep 2012;14(6):494-500.
9. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2013;3(1):1-150.
10. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl 2012;2(1):1-141.
11. Шилов Е.М., Смирнов А.В., Козловская Н.Л. Нефрология. Клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
12. Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. Am J Kidney Dis 1988;11(6):449-64.
13. Комитет экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского общества кардиологов. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (третий пересмотр). Системные гипертензии 2010;(3):5-26.
14. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. Medicine (Baltimore). 1999;78(1):26-37.
15. Новиков П.И., Моисеев С.В., Кузнецова Е.И. и др. Изменение клинического течения и прогноза гранулематоза с полиангиитом (Вегенера): результаты 40-летнего наблюдения. Клин фармакол тер 2014; 23(1):32-7.
16. Бирюкова Л.С., Столяревич Е.С., Кальянова Е.В. и др. Опыт лечения быстропрогрессирующего гломерулонефрита при АНЦА-ассоциированном васкулите. Нефрология и диализ 2013;15(4):306-7.
17. Falk RJ, Moore DT, Hogan SL, Jennette JC. A renal biopsy in essential for the management of ANCA-positive patients with glomerulonephritis. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 1996;13(3):230-1.
18. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2010;21(10):1628-36.
19. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. Arthritis Rheum. 2012;64(10):3452-62.
20. de Joode AAE, Sanders JSF, Stegeman CA. Renal survival in Proteinase 3 and Myeloperoxidase ANCA-associated systemic Vasculitis. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8(10):1709-17.
21. Day CJ, Howie AJ, Nightingale P, et al. Prediction of ESRD in pauci-immune necrotizing glomerulonephritis: quantitative histomorphometric assessment and serum creatinine. Am J Kidney Dis 2010;55(2):250-8.
22. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, et al. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. Kidney Int 2002;62(5):1732-42.
23. de Lind van Wijngaarden RAF, Hauer HA, Wolterbeek R, et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. J Am Soc Nephrol

2006;17(8):2264-74.
24. Захарова Е.В. Прогнозирование исходов системной красной волчанки и системных васкулитов с экстраренальными и почечными проявлениями. Дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2005, 165 с.

Renal involvement in ANCA-associated vasculitis

N.M. Bulanov, S.V. Moiseev, P.I. Novikov, E.I. Kuznetsova, A.D. Meshkov, E.A. Makarov, L.V. Kozlovskaya, N.A. Mukhin

Aim. We assessed the frequency, clinical features and outcomes of renal involvement in patients with granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA) and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA).

Material and methods. We studied 374 patients with ANCA-associated vasculitides (AAV), diagnosed according to the ACR criteria and Chapel Hill Consensus Conference 2012 classification. Serum creatinine (sCr) levels, estimated glomerular filtration rates, levels of hematuria and daily proteinuria were measured. Doubling of sCr levels within ⩽3 months was considered as the clinical equivalent of rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN).

Results. Renal involvement was diagnosed in 183 (48.9%) patients with AAV. Kidney involvement was significantly more common in MPA (96.9%) compared with GPA (44.0%) and EGPA (22.7%) (P⩽0.001). Patients with MPA had significantly higher median levels of proteinuria and hematuria and developed hypertension and RPGN more often than patients with GPA and EGPA (P<0.017). End-stage renal disease (ESRD) developed in 10.9% of patients. Baseline sCr and its rapid increase before induction remission therapy predicted ESRD (P<0.05). By the end of the follow up, 49.7% of patients were at high or very high risk of chronic kidney disease (CKD) progression according to KDIGO (2012) guidelines despite effective immunosuppressive therapy. Myeloperoxidase-ANCA-positive patients had higher median levels of hematuria and proteinuria and developed RPGN and hypertension significantly more often than proteinase-3-ANCA-positive patients (P<0.05).

Conclusions. The frequency and clinical features of renal involvement depend both on the nosologic form of AAV and type of ANCA. Half of the patients in remission are still at high risk of CKD progression.

Key words. *ANCA-associated vasculitis, rapidly progressive glomerulonephritis, chronic kidney disease.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (5), 23-29.

Диагностика и лечение пароксизмальной ночной гемоглобинурии по данным регистра Оренбургской области

Г.Б. Кучма[1], Л.К. Козлова[1], С.А. Лебеденко[2], Е.Н. Шевель[2]

[1]ФГОУ ВО "Оренбургский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения РФ
[2]ГБУЗ Оренбургская областная клиническая больница

Цель. Изучение результатов скрининга на пароксизмальную ночную гемоглобинурию (ПНГ) и оценка эффективности и безопасности экулизумаба у пациентов с ПНГ.

Материал и методы. У 40 пациентов проведено цитофлюориметрическое типирование клона ПНГ в периферической крови с использованием метода FLAER.

Результаты. ПНГ диагностирована у 7 пациентов (5 женщин и 2 мужчин) в возрасте в среднем 41,9±10,0 лет, в том числе классическая форма – у 3, на фоне апластической анемии – у 2, субклиническая форма – у 2. У 3 больных с классической формой заболевания применяли экулизумаб. Медиана длительности терапии равнялась 20 мес. Лечение экулизумабом привело к значительному подавлению гемолиза во всех трех случаях. За время лечения не зарегистрировано случаев тромбоза. Функция почек у всех трех пациенток оставалась нормальной. Трансфузионная поддержка проводится 2 из 3 пациентов в минимальном объеме. Серьезных нежелательных явлений при введении экулизумаба не было.

Заключение. Показана высокая эффективность экулизумаб в лечении ПНГ, в том числе подавление внутрисосудистого гемолиза, значительное уменьшение гемотрансфузионной зависимости, предупреждение тромботических осложнений и сохранение трудоспособности пациентов при своевременном назначении препарата.

Ключевые слова. *Пароксизмальная ночная гемоглобинурия, скрининг, регистр, экулизумаб.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (5), 30-33.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – это клональное заболеванием, в основе которого лежит приобретенная мутация гена *PIG-A*, приводящая к неконтролируемой активации системы комплемента и образованию мембраноатакующего комплекса (МАК) [1]. МАК вызывает гемолиз эритроцитов, образование прокоагулянтных мембранных микрочастиц и активацию тромбоцитов. ПНГ характеризуется хроническим внутрисосудистым гемолизом и полиморфной клинической картиной (рецидивирующие венозные и артериальные тромбозы, легочная гипертензия, хроническая болезнь почек [ХБП], цитопении) [2,3]. ПНГ относится к редким заболеваниям. Ее распространенность составляет 8-16 случаев на 1 млн населения, а заболеваемость – 1,3 на 1 млн населения в год [3]. Классическая гемолитическая форма ПНГ развивается в любом возрасте с пиком заболеваемости в 30-40 лет и одинаково часто встречается у женщин и мужчин [4,5].

Основным методом диагностики ПНГ является проточная цитометрия с моноклональными антителами к GPI-якорным протеинам (GPI-AP). Этот метод позволяет выявить 3 типа эритроцитов – с нормальным, частичным или полным отсутствием экспрессии GPI-AP на поверхности клеток. Наиболее информативным считают определение дефицита GPI-AP на лейкоцитах, особенно гранулоцитах, так как доля аномальных гранулоцитов точнее отражает размер клона ПНГ-клеток и не зависит от трансфузий эритроцитной массы и массивного гемолиза дефектных эритроцитов, приводящих к заниженной оценке размеров клона [6,7].

Помимо классической формы заболевания ПНГ-клетки обнаруживают у 57–70% больных апластической анемией (АА) [8-10], 20–50% больных с миелодиспластическим синдромом (МДС) [9,10] и 50% больных с другими заболеваниями, сопровождающимися костномозговой недостаточностью [10]. Выделение субклинической формы ПНГ необходимо для мониторинга в связи с возможным нарастанием размера клона и прогрессированием гемолиза.

Для подавления внутрисосудистого гемолиза традиционно применяли глюкокортикостероиды, препараты фолиевой кислоты и витамина B12. Трансфузии эритроцитной массы позволяют компенсировать анемию и несколько уменьшить гемолиз путем подавления эритропоэза. Антикоагулянты используют для профилактики тромботических осложнений [5,11]. Современным патогенетическим методом лечения внутрисосудистого гемолиза при ПНГ является использование экулизумаба, представляющего собой гуманизированное моноклональное антитело против C5 компонента комплемента. Высокая аффинность антител обеспечивает стабильное связывание с C5 до момента элиминации комплекса из циркуляции [5].

Целью исследования были изучение результатов скрининга на ПНГ и оценка эффективности и безопасности экулизумаба у пациентов с ПНГ.

Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6

ТАБЛИЦА 1. Характеристика больных с классической формой ПНГ

	Пациентка №1	Пациентка №2	Пациентка №3
Возраст на момент постановки диагноза	26 лет	32 года	51 год
Время с дебюта до постановки диагноза	10 лет	6 мес	16 лет
Основные синдромы	Анемия, венозные тромбозы	Анемия, венозные тромбозы	Анемия, венозные тромбозы
Диагноз в дебюте	МДС, АА	Инсульт, гемолитическая анемия	Гемолитическая анемия
Ранее проводимая терапия	Глюкокортикостероды, циклоспорин А	Глюкокортикостероды	Глюкокортикостероды
Осложнения предыдущей терапии	Трансфузионная зависимость, системный гемосидероз, стероидный диабет, ожирение	Нет	Стероидный диабет
Длительность терапии экулизумабом, мес	20	16	26
ЛДГ, ЕД/л			
исходно	2733	1556	1478
на фоне лечения	480	327	550
Hb, г/л			
исходно	41	60	35
на фоне лечения	80-110	95-115	75-110
Трансфузии эритроцитной массы			
исходно	Каждые 2 месяца по 3 дозы	Каждые 2 месяца по 2 дозы	Каждые 3 месяца по 3 дозы
на фоне лечения	Два раза в год по 2 дозы	Нет	Два раза в год по 2 дозы
Трудоспособность	Утрачена	Восстановлена	Утрачена

Материал и методы

Все больные с подозрением на ПНГ обследуются в гематологическом отделении Оренбургской областной клинической больницы. Скрининг на ПНГ проводится с марта 2012 года, с этого же времени ведется регистр пациентов. В Оренбургской области с 03.2012 года по 06.2016 года проведено цитофлюориметрическое типирование клона ПНГ в периферической крови с использованием метода FLAER (FLuorescent Aerolysin – конъюгированный с флюорохромом неактивный вариант порообразующего протеина – аэролизина, который специфически связывается с GPI-AP) 40 пациентам. Показанием к обследованию у 20% пациентов был внутрисосудистый гемолиз, у 15% – тромбозы необычной локализации, у 30% – АА, у 15% – Кумбс-негативный гемолитическая анемия, у 20% – МДС.

Все пациенты с ПНГ осматриваются гематологом с частотой от 2 до 12 раз в год. В клинической картине обращается внимание на симптомы гемолиза (изменение цвета кожи и мочи), анемии (слабость, утомляемость, одышка), тромботических осложнений (боли в груди, животе и др.). Проводится контроль показателей общего анализа крови, количества ретикулоцитов, содержания общего и непрямого билирубина, аминотрансфераз, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинина, сывороточного железа, скорости клубочковой фильтрации, ПНГ-клона. При исследовании мочи исключается гемоглобинурия. Иммунологические исследования включают пробу Кумбса и определение циркулирующих иммунных комплексов. Кроме того, всем больным проводится ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эхокардиография, а при необходимости – другие исследования.

Результаты

По состоянию на июнь 2016 года в регистр Оренбургской области внесены данные о 7 пациентах с ПНГ, в том числе 5 женщин и 2 мужчины. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 41,9±10,0 лет (от 25 до 51 года). Классическая форма ПНГ установлена у 3 больных, ПНГ на фоне АА – у 2, субклиническая форма – у 2.

Классическая форма ПНГ была диагностирована у трех женщин в возрасте 26, 32 и 51 года, у которых длительность гематологической симптоматики до установления диагноза составила, соответственно, 10 лет, 6 месяцев и 16 лет (табл. 1). Всем трем пациенткам через 2 недели после вакцинации против менигококковой инфекции была начата терапия экулизумабом в стандартной дозе (600 мг один раз в неделю 4 инфузии, затем 900 мг каждые 14+2 дня).

У первой больной в 2003 году в возрасте 15 лет после переохлаждения появилась лихорадка, а при обследовании выявлено снижение содержания гемоглобина (Hb) до 57 г/л, эритроцитов до $1,32 \times 10^{12}$/л и лейкоцитов до $2,8 \times 10^{9}$/л. Пациентка в течение 10 лет наблюдалась у педиатра с диагнозами МДС, АА, установленными без гистологической и цитологической верификации. Проводилась заместительная терапия эритроцитной массой (по 3 дозы до 6 раз в год), глюкокортикостероидами, циклоспорином А, витамином В12 (короткими курсами). В 2008 году отмечено повышение активности ЛДГ до 1446 ЕД/л (норма до 450 ЕД/л), содержания ферритина до 850 мкг/л (норма до 120 нг/мл), общего билирубина до 28,3 мкмоль/л (норма до 21 мкмоль/л). Терапия продолжена в прежнем объеме. С 2014 года пациентка наблюдается “взрослым” гематологом. Ретроспективно выяснено, что с 2003 года у пациентки отмечаются рецидивирующие эпизоды (1 раз в 3-6 месяцев) болей в животе с подъемом температуры тела до субфебрильных цифр и желтизной кожного покрова, снижением уровня гемоглобина до 41 г/л, ретикулоцитозом до 22%, высоким уровнем ЛДГ (2733 ЕД/л), общего билирубина (33 мкмоль/л), ферритина (1250 мкг/л). В 2010 году перенесла тромбоз вен левой нижней конечности. При эхокардиографии в 2012 году выявлена легочная гипертензия. В мае 2014 года проведено исследование на ПНГ клон (эритроциты – 51,6%,

моноциты – 95,9%, гранулоциты – 96,3%), и впервые диагностирован классический вариант ПНГ. Осложнением ранее проводимой терапии были системный гемосидероз (поражение сердца, печени), стероидный сахарный диабет, ожирение (индекс массы тела – 45,8 кг/м^2). Патогенетическая терапия экулизумабом начата через 5 месяцев (с октября 2014 года по настоящее время) с момента диагностики ПНГ. Для улучшения венозного доступа проведена имплантация порта.

У второй больной в июне 2014 года (в возрасте 31 года) возник эпизод потери сознания с ретроградной амнезией. При компьютерной томографии головного мозга патологии не выявлено. Через 6 месяцев повторный эпизод потери сознания при подъеме на 4-й этаж. В общем анализе крови выявлено снижение содержания Hb до 60 г/л, количества эритроцитов до 1,5 × 10^{12}/л, лейкоцитов до 2,8 × 10^9/л, тромбоцитов до 82 × 10^9/л. В ноябре 2014 года обследована в гематологическом отделении. Обращало на себя внимание наличие болей в животе, которые расценивались хирургами как тромбоз мезентериальных сосудов. Отмечено повышение уровня ЛДГ до 1556 ЕД/л (норма до 450 ЕД/л), количества ретикулоцитов до 16,7%, содержания общего билирубина до 43,05 мкмоль/л (пациентка страдает синдромом Жильбера). Ввыявлен ПНГ-клон среди эритроцитов (25,4%), моноцитов (85,0%), гранулоцитов (84,5%). До марта 2015 года больная получала глюкокортикостероиды, трансфузии эритроцитной массы по 2 дозы каждые 2 месяца. С марта 2015 года начата терапия экулизумабом.

У третьей больной в 1998 году в возрасте 35 лет наблюдался рецидивирующий тромбоз вен правой нижней конечности несмотря на терапию непрямыми антикоагулянтами и дезагрегантами. В ноябре 2013 года пациентка направлена к гематологу в связи с анемией. Диагностированы гемолитическая анемия и тромбофилия (гетерозиготные мутации в генах *MTHFR*, ингибитора активатора плазминогена 1 типа, фактора XIII, тромбоцитарных рецепторов к фибриногену). Была назначена терапия низкомолекулярными гепаринами, дезагрегантами, для купирования гемолиза – глюкокортикостероиды. В марте 2013 года развился рецидив тромбоза вен правой голени, нарастание симптомов анемии и гемолиза. В общем анализе крови снижение уровня Hb до 32 г/л, количества эритроцитов до 1,8 × 10^{12}/л, тромбоцитов до 115 × 10^9/л и ретикулоцитоз 7,8%. Количество лейкоцитов было нормальным (5,57 × 10^9/л). Отмечено повышение активности ЛДГ до 1478 (норма до 450 ЕД/л) и содержания общего билирубина до 69,0 мкмоль/л (норма до 21 мкмоль/л). В апреле 2014 года выявлен ПНГ-клон среди эритроцитов (39,0%), моноцитов (97,9%) и гранулоцитов (85,9%). Осложнением ранее проводимой терапии был стероидный сахарный диабет. С мая 2014 года начата терапия экулизумабом.

В настоящее время все три пациентки с классической ПНГ получают инфузии экулизумаба в течение, соответственно, 20, 16 и 26 месяцев в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и препаратом фолиевой кислоты, а также низкомолекулярным гепарином в профилактической дозе (у второй и третьей пациенток). На фоне проводимой терапии уменьшились симптомы анемии (одышка, тахикардия, утомляемость), практически купирован гемолиз (активность ЛДГ снизилась в 5 раз и более; у второй больной данный показатель находится в пределах нормы, а у первой и третьей – чуть выше нормы). Содержание гемоглобина увеличилось с 41 до 80-110 г/л, с 60 до 95-115 г/л и с 35 до 75-110 г/л, что существенно сократило потребность в трансфузиях эритроцитной массы, которые проводятся у первой и третьей пациенток примерно по 4 дозы в год. Случаев тромбозов на фоне терапии экулизумабом не отмечалось. У одной пациентки в первые три месяца после начала терапии наблюдалась головная боль в день введения препарата и на следующие сутки. Других нежелательных явлений не зарегистрировали.

ПНГ на фоне АА была выявлена у двух мужчин в возрасте 44 и 50 лет, соответственно. У обоих пациентов имелись умеренные лабораторные признаки внутрисосудистого гемолиза (активность ЛДГ составляла 659 и 580 ЕД/л, соответственно). Тромботических осложнений в анамнезе не было. Размер ПНГ-клона среди эритроцитов – 6,2% и 3,7%, моноцитов – 29,9% и 24,7%, гранулоцитов – 27,5% и 15,1%. Оба пациента получали иммуносупрессивную терапию препаратом антитимоцитарного иммуноглобулина, а затем циклоспорином А. Длительность заболевания составляла 32 и 30 месяцев, соответственно. У пациентов определяется частичная ремиссия АА без гемотрансфузионной зависимости, признаков гемолиза и тромбозов. Размер ПНГ-клона на фоне иммуносупрессивной терапии не изменился.

Субклиническую форму ПНГ диагностировали у двух пациенток в возрасте 25 и 49 лет, соответственно. Показанием к обследованию были АА у одной пациентки и МДС у второй. У обеих женщин отсутствовали какие-либо клинические и лабораторные признаки внутрисосудистого гемолиза. При иммунофенотипировании выявлен ПНГ-клон среди эритроцитов (0,02 и 0,02%%), моноцитов (0,29% и 0,01%) и гранулоцитов (0,10% и 0,02%). Первой пациентке проведена иммуносупрессивная терапия антитромбоцитарным кроличьим иммуноглобулином, преднизолоном, эритроцитной массой, тромбоконцентратом. У второй больной ведущим в клинической картине был геморрагический синдром на фоне тромбоцитопении (4 × 10^9/л), в связи с чем проводилась терапия преднизолоном, пульс-терапия метилпреднизолоном, ритуксимабом без эффекта. Частичного эффекта удалось достичь при введении ромиплостима в дозе 4 мкг/кг. Учитывая небольшую длительность заболевания (3 месяца), контроль ПНГ-клона не проводился.

Обсуждение

Численность населения Оренбургской области составляет 2 150 000 человек. Согласно статистике в области

должно быть от 16 до 32 пациентов с ПНГ [3], а под наблюдением гематолога находится только 7 больных. У 2 из них диагноз был установлен через 10 и 15 лет после появления симптомов заболевания, что связано как с недостаточной информированностью специалистов о данном заболевании, так и с невозможностью определения ПНГ-клона с помощью лабораторных методов. Неправильная трактовка клинико-лабораторных данных приводит к неадекватному лечению, увеличению числа осложнений и инвалидизации пациентов [11]. У обеих пациенток с поздно диагностированной классической ПНГ наблюдались различные осложнения (гемотрансфузионная зависимость с перегрузкой железом, стероидный сахарный диабет, ожирение, посттромбофлебитические осложнения) и утрата трудоспособности, в то время как своевременная диагностика ПНГ (в течение первых 6 мес) и быстрое назначение патогенетической терапии экулизумабом у третьей пациентки позволили сохранить трудоспособность.

Основными показаниями для назначения экулизумаба у 3 пациенток с классической формой ПНГ были тромботические осложнения и/или трансфузионная зависимость. Медиана длительности терапии равнялась 20 мес. Лечение экулизумабом привело к значительному подавлению гемолиза во всех трех случаях: медиана активности ЛДГ снизилась с 1556 до 480 ЕД/л, а медиана содержания гемоглобина увеличилась с 41 до 90 г/л. За время лечения не зарегистрировано случаев тромбоза. Функция почек у всех трех пациенток остается нормальной. Трансфузионная поддержка проводится 2 из 3 пациенток в минимальном объеме. Серьезных нежелательных явлений при введении экулизумаба не было.

Больные с ПНГ на фоне АА и с субклинической формой болезни поставлены на учет с целью динамического наблюдения и мониторинга размера ПНГ-клона для своевременного выявления прогрессирования заболевания. Им проводится лечение по поводу АА и МДС. В настоящее время пациенты находятся в частичной ремиссии.

Заключение

Повышение активности ЛДГ у больных с АА, МДС, гемолитической анемией, рецидивирующим тромбозом необычной локализации позволяет заподозрить ПНГ и диктует необходимость иммунофенотипирования для выявления ПНГ-клона. Экулизумаб является высокоэффективным препаратом в лечении пациентов с ПНГ. Препарат подавляет проявления внутрисосудистого гемолиза, значительно уменьшает гемотрансфузионную зависимость, предупреждает тромботические осложнения и позволяет сохранить трудоспособность пациентов при своевременном назначении. Для улучшения венозного доступа можно рекомендовать установку венозного порта.

1. Hillmen P, Muus P, Roth A, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Haematology 2013;162:62-73.
2. Woodruft TM, Nandakumar KS, Tedesco F. Inhibiting the C5-C5a receptor axis. Mol Immunol 2011;48:1531-42.
3. Hill A, Platts PJ, Smith J. The incidence and prevalence of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) and survival of patients in Yorkshire. Blood 2006;108(11):Abs 985.
4. Johnson R, Hillmen P. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: Nature`s gene therapy? J Clin Pathol Mol Pathol 2002;55(3):145-52.
5. Лисуков И.А., Кулагин А.Д., Афанасьев Б.В. Лечение пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Онкогематология 2012;3:49-54.
6. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Птушкин В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Онкогематология 2014;2:3-11.
7. Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. Cytometry B Clin Cytom 2010;78(4):211-30.
8. Sugimori C, Mochizuki K, Qi Z, et al. Origin and fate of blood cells deficient in glycosylphosphatidylinositol-anchored protein among patients with bone marrow failure. Br J Haematol 2009;147(1):102–12.
9. Sugimori C, Chuhjo T, Feng X, et al. Minor population of CD55-CD59-blood cells predicts response to immunosuppressive therapy and prognosis in patients with aplastic anemia. Blood 2006;107(4):1308–14.
10. Brecher M, Taswell H. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and the transfusion of washed red cells: a myth revised. Transfusion 1989;29:681-5.
11. Parker C, Omine M, Richards S. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Blood 2005;106(12):3699-709.

Diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria

G.B. Kuchma, L.I. Kozlova, S.A. Lebedenko, E.N. Shevel

Aim. To evaluate the results of screening for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH) and to assess the efficacy and safety of eculizumab in patients with PNH.

Material and methods. Screening for PNH clone was conducted by cytofluorometric method using FLAER in peripheral blood of 40 patients.

Results. PNH was diagnosed in 7 patients (5 female and 2 male, mean age was 41.9±10.0 years). There were three patients with the classic PNH, two patients with PNH in the setting of the aplastic anemia and two patients with the subclinical PNH. Three patients with the classic PNH were treated with eculizumab for the median duration of 20 months. The treatment with eculizumab resulted in a significant suppression of hemolysis in all three cases. There were no thrombotic events. Renal function remained normal in all three patients. Transfusion requirement was minimum in two of three patients. Treatment with eculizumab was not associated with serious adverse events.

Conclusion. Eculizumab demonstrated a high efficacy in the treatment of PNH. It suppresses the symptoms of intravascular hemolysis, significantly reduces the dependence on blood transfusions, prevents thrombotic complications.

Key words. *Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, eculizumab, screening.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (5), 30-33.

Позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой в ранней диагностике гигантоклеточного артериита

В.А. Манукова[1], И.П. Асланиди[1], О.В. Мухортова[1], Т.А. Катунина[1], М.С. Рудас[2], П.И. Новиков[3], А.Д. Мешков[3]

[1]ФГБУ "Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева" МЗ РФ
[2]ФГБУ "Центральная клиническая больница с поликлиникой" Управления Делами Президента РФ,
[3]ФГБОУ ВО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова"

Цель. Изучить возможность применения позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для ранней диагностики гигантоклеточного артериита (ГКА) и определить критерии оценки результатов ПЭТ у пациентов с установленным ГКА.

Материал и методы. ПЭТ с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой (^{18}F-ФДГ) проводили по стандартной методике в режиме "всего тела". Результаты исследований оценивали визуально и полуколичественно с расчетом индекса накопления (ИН). В анализ включены результаты ПЭТ 44 больных с предположительным и установленным диагнозом ГКА. Контрольную группу составили 25 больных с онкологическими заболеваниями, находящимися в состоянии ремиссии, у которых при ПЭТ определялось физиологическое накопление препарата в грудном отделе аорты.

Результаты. У 42 (95%) из 44 больных было выявлено патологическое накопление ^{18}F-ФДГ в аорте и/или магистральных артериях (в том числе у 23 пациентов с лихорадкой неясного генеза). Чаще всего (у 61-84% больных) отмечалось поражение аорты, подключичных, подмышечных и общих сонных артерий, значительно реже (7%) — легочных артерий. У 2 пациентов патологическое накопление ^{18}F-ФДГ в магистральных сосудах не определялось, однако на основании клинических данных и результатов ультразвукового исследования был установлен диагноз ГКА. Интенсивность накопления ^{18}F-ФДГ у больных ГКА была достоверно выше, чем в контрольной группе (средний ИН составил 1,737±0,174 и 0,924±0,040, соответственно). Значение ИН не зависело от локализации патологического процесса и длительности заболевания. ПЭТ позволила установить окончательный диагноз ГКА в более ранние сроки (у 27% — в течение 2-3 мес, у 40% — в течение 4-6 мес).

Заключение. ПЭТ с ^{18}F-ФДГ является высокоинформативным методом ранней диагностики ГКА и позволяет оценить распространенность и интенсивность воспалительного процесса в стенках артерий. Метод целесообразно использовать у пациентов с лихорадкой неясного генеза.

Ключевые слова. *Позитронно-эмиссионная томография, гигантоклеточный артериит, ревматическая полимиалгия, лихорадка неясного генеза.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (5), 34-39.

Адрес: Москва, Рублевское ш., д.135, Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева

Гигантоклеточный артериит (артериит Хортона, височный артериит) — системный васкулит, характеризующийся гранулематозным воспалением аорты и ее крупных ветвей, а также височных артерий. ГКА встречается преимущественно у людей старше 50 лет. Заболеваемость в этой популяции составляет 18 на 100 000 человек в год [1,2] и увеличивается с возрастом, достигая пика на восьмом десятилетии жизни. Женщины болеют в два раза чаще, чем мужчины [3]. ГКА часто встречается у представителей европеоидной расы, в частности у лиц скандинавского происхождения [2,4], а также в Северной Америке, на которую приходится более 75% случаев заболевания [5].

Этиология ГКА неизвестна. При гистологическом исследовании у пациентов с ГКА определяется инфильтрация стенки артерии воспалительными клетками (нейтрофилами, моноцитами, эозинофилами, макрофагами, Т-лимфоцитами). В 40-60% случаев ГКА сопровождается симптомами ревматической полимиалгии (боль и скованность мышц плеч, верхних и нижних конечностей) [3,6].

Диагностические критерии ГКА были разработаны Американской коллегией ревматологов в 1990 году [7,8]. В начале заболевания у пациентов, как правило, преобладают жалобы общего характера: головная боль, длительная лихорадка (антибиотикотерапия обычно дает кратковременный положительный эффект или оказывается неэффективной), потливость, недомогание, снижение масса тела [7]. Через 3-4 месяца после начала заболевания может развиться полная или частичная потеря зрения, которая обусловлена окклюзией коротких задних цилиарных артерий, вызывающей ишемию зрительного нерва. *Amaurosis fugax* — внезапная, но обратимая потеря зрения на один или оба глаза — наблюдается примерно у 10% больных и в половине случаев приводит к слепоте [9]. Изменения лабораторных показателей при ГКА малоспецифичны — отме-

чаются повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), содержания С-реактивного белка (СРБ), нормохромная анемия, тромбоцитоз.

Современная медицина располагает широким спектром методов диагностической визуализации [10,11]. При ГКА для оценки структурных изменений сосудистой стенки применяют ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), компьютерную томографию (КТ) и КТ-ангиографию. Каждый из методов имеет преимущества и ограничения. Вышеперечисленные методы необходимы для оценки анатомической структуры сосудистой стенки и диагностики гемодинамически значимых стенозов, однако они не позволяют выявить воспалительные изменения на ранних этапах заболевания.

Одним из методов ранней диагностики ГКА является ПЭТ с ^{18}F-ФДГ. ^{18}F-ФДГ – радиофармпрепарат, который накапливается в очагах воспаления и инфекции (в фагоцитирующих клетках). Интенсивность накопления ^{18}F-ФДГ в сосудистой стенке пропорциональна активности воспалительного процесса. Нарушение метаболических процессов, определяемое при ПЭТ, предшествует структурным изменениям артерий [12]. Таким образом, применение ПЭТ позволяет выявить воспалительный процесс даже в структурно неизмененной сосудистой стенке на ранних этапах заболевания, что сокращает сроки постановки окончательного диагноза, приводит к своевременному началу лечения и снижает риск развития осложнений.

Целью исследования было изучение возможности применения ПЭТ для ранней диагностики ГКА и определение критериев оценки результатов ПЭТ у пациентов с установленным ГКА.

Материал и методы.

ПЭТ проводили по стандартной методике в режиме “всего тела” натощак после 6-часового голодания при уровне глюкозы в крови не превышающем 9,0 ммоль/л. ^{18}F-ФДГ вводили внутривенно в дозе 350-450 МБк в зависимости от массы тела пациента. Исследование выполняли на позитронно-эмиссионном томографе фирмы “Siemens” ECAT EXACT 47 через 60-70 мин после инъекции ^{18}F-ФДГ. Стандартно сканирование проводили от уровня глазниц до верхней трети бедра, однако при наличии клинических показаний объем сканирования увеличивали с включением нижних конечностей. Реконструкция диагностического изображения осуществлялась по итерационному алгоритму OSEM в различных режимах в зависимости от массы тела пациента – 2i и 8s или 6i и 16s с использованием фильтра Gaussian 4 или 6 мм, матрицы изображения 128 x 128 пикселей. Всем больным проводили коррекцию поглощения, необходимую для расчета полуколичественного показателя – стандартизированного значения накопления (Standard Uptake Value – SUV). Обработку данных осуществляли на базе вычислительного комплекса SUN microsystems (США) с использованием стандартного пакета программного обеспечения фирмы Siemens ECAT 7.2.1.

Визуальная оценка изображений проводилась по виртуальному трехмерному изображению, а также по трем стандартным проекциям – корональной, трансаксиальной и сагиттальной. В норме накопление ^{18}F-ФДГ в стенках магистральных артерий не определяется, за исключением диффузного накопления препарата в стенках грудного отдела аорты у пожилых пациентов. Поэтому любое накопление препарата в стенках магистральных артерий расценивалось как патологическое. Для оценки интенсивности воспаления в сосудистой стенке, а также для дифференциальной диагностики патологического и физиологического накопления ^{18}F-ФДГ в грудной аорте у пожилых людей использовали полуколичественный метод оценки с расчетом относительного показателя – ИН, который вычислялся по формуле: ИН = SUVmax артерии/SUVmean печени, где SUVmax артерии – максимальное накопление препарата в сосудистой стенке, SUVmean печени – среднее накопление препарата в правой доле печени.

Для статистической обработки данных использовали пакет статистических программ R версии 3.2. Для вычисления корреляции рассчитывали коэффициент линейной корреляции Пирсона. Для определения различий в показателях применяли U-критерий Уилкоксона-Манна-Уитни. Результат считали статистически достоверным, если значение p не превышало 0,05.

Результаты

В анализ были включены результаты ПЭТ у 44 больных в возрасте от 50 до 85 лет (в среднем 67±8 лет) с предположительным или установленным диагнозом ГКА. Среди них было 29 женщин и 15 мужчин. У 23 из 44 больных показанием к проведению ПЭТ была лихорадка неясного генеза (ЛНГ). У всех пациентов ранее проводилась длительная неэффективная антибиотикотерапия. У 13 больных было проведено обследование в условиях стационара, которое не позволило установить окончательный диагноз. Контрольную группу составили 25 больных в возрасте от 57 до 77 лет (в среднем 68,4 года) с онкологическими заболеваниями различной локализации в стадии ремиссии. Сроки между окончанием лечения и проведением ПЭТ составляли ⩾6 мес. У всех пациентов контрольной группы определялось физиологическое (возрастное) накопление препарата в грудном отделе аорты. Клинико-лабораторные изменения, характерные для артериита, отсутствовали.

У 42 (95%) из 44 больных было выявлено патологическое накопление ^{18}F-ФДГ в аорте и/или магистральных артериях, которое позволило установить или подтвердить диагноз ГКА (рис. 1). У 2 (5%) больных патологическое накопление препарата в магистральных сосудах изученного уровня не определялось. У обоих пациентов был диагностирован ГКА с поражением поверхностных артерий головы (в одном случае диагноз был подтвержден гистологически). Таким образом, результаты ПЭТ были ложно отрицательными в 5% случаев.

Окончательный диагноз с учетом результатов ПЭТ был установлен через 2-18 мес (в среднем 5,7 мес) после появления первых клинических симптомов, в том числе через 2-3 мес у 10 (27%) пациентов, через 4-6 мес у 18 (40%), через 7-12 мес у 13 (30%) и через 13-18 мес у 1 (3%).

Чаще всего (у 61-84% больных) отмечалось поражение аорты, подключичных, подмышечных и общих сонных артерий, значительно реже (7%) – поражение легочных артерий (рис. 2).

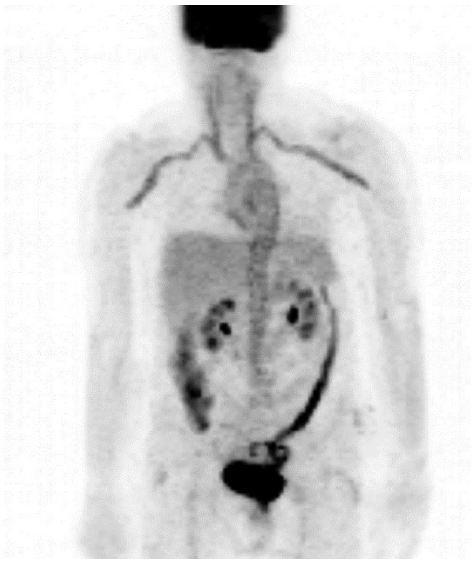

Рис. 1. Пациентка К., 75 лет, обследована по поводу ЛНГ в течение 6 месяцев, болей и скованности в мышцах шейно-воротниковой зоны. СОЭ – 86 мм/ч, СРБ – 61 мг/л. При УЗИ височных артерий патологии не выявлено. При ПЭТ диагностирован "такаясу-подобный" вариант ГКА с поражением грудного, брюшного отделов аорты, подключичных, подмышечных, начальных отделов плечевых и общих сонных артерий (ИН=1,47)

ИН у больных ГКА находился в диапазоне от 1,0 до 2,8 и существенно не зависел от локализации патологического процесса (рис. 3). Выявлена слабая корреляция ИН с СОЭ (r=0,16) и средняя – с содержанием СРБ (r=0,48). Доказано, что воспалительный процесс сопровождается интенсификацией гликолиза в клетках воспаления, а интенсивность накопления ^{18}F-ФДГ в клетках прямо пропорциональна активности воспалительного процесса. Следовательно, более высокие значения SUVmax и, соответственно, ИН характеризуют более выраженный воспалительный процесс. Закономерно предположить, что чем длительнее протекает заболевание, тем интенсивнее будет воспалительный процесс в сосудистой стенке. Однако в анализируемой группе больных корреляционной взаимосвязи между активностью воспалительного процесса в стенках артерий и продолжительностью заболевания до начала лечения не выявлено (r=-0,04). У больных ГКА значение ИН в большинстве случаев превышало 1,2, а в контрольной группе чаще всего было менее 1,0 (рис. 4). Средний ИН в двух группах составил 1,737±0,174 и 0,924±0,040, соответственно (p<0,001).

У 22 (50%) из 44 больных имелись признаки ревматической полимиалгии (РПМ). У всех этих больных при ПЭТ помимо воспалительных изменений в стенках артерий определялись признаки воспаления в параартикулярных мягких тканях областей крупных суставов, в местах прикрепления мышц к лопаткам, костям таза, остистым отросткам позвонков.

У 14 (27%) из 44 пациентов с ГКА помимо поражения аорты и ее магистральных ветвей отмечались клинические симптомы поражения задних ресничных и височных артерий. По данным ПЭТ оценить поражение указанных артерий малого диаметра не представлялось возможным в связи с ограничением разрешающей способности сканера.

Обсуждение

В отдельных клинических исследованиях продолжительность жизни пациентов с ГКА соответствовала таковой в общей популяции [9]. Однако необратимые осложнения при длительном течении ГКА могут привести к инвалидизации больных. Поэтому ранняя диагностика данного заболевания имеет важное значение для своевременного назначения лечения и профилактики осложнений [12], в частности потери зрения [13-15] и аневризм [16,17]. В настоящем исследовании у 16% больных заболевание сопровождалось нарушением зрения, которое отмечалось в сроки от 2 до 10 месяцев после появления первых жалоб, в то время как формирования аневризм мы не наблюдали в связи с более поздним развитием данного осложнения. Причиной поздней диагностики ГКА является неспецифичность клинических проявлений заболевания. Тем не менее, некоторые симптомы позволяют заподозрить ГКА на более раннем этапе и своевременно провести полное обследование, включая ПЭТ. В настоящем исследовании выполнение ПЭТ у больных с подозрением на ГКА позволило сократить сроки постановки окончательного диагноза.

Большинство имеющихся данных свидетельствует о целесообразности проведения ПЭТ при ЛНГ [18-21], причинами которой могут быть системные васкулиты, инфекционные и неинфекционные воспалительные заболевания, злокачественные опухоли. В нашем исследовании ЛНГ имелась у 23 пациентов, причем у половины из них проведению ПЭТ предшествовало

Рис. 2. Частота (%) поражения артерий различных локализаций при ГКА по данным ПЭТ (n=42)

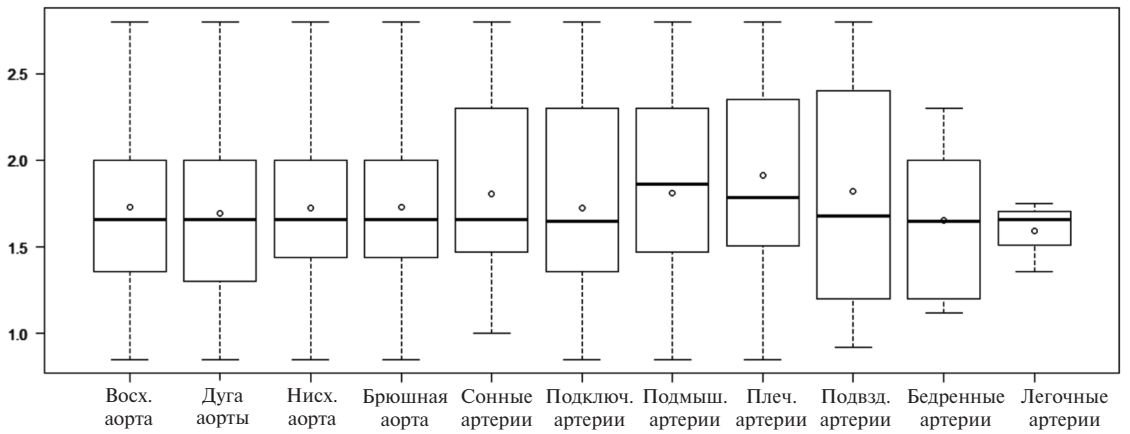

Рис. 3. Средние значения ИН в различных артериях у пациентов с ГКА

стационарное обследование и неэффективная антибиотикотерапия. У всех пациентов на основании результатов ПЭТ установлен диагноз ГКА. Следует отметить, что в 2009-2016 гг. в ПЭТ-центре НЦССХ им. А.Н. Бакулева были обследованы 112 пациентов с ЛНГ, которые не вошли в настоящее исследование. У 17 (15%) из них при ПЭТ были выявлены и в последующем верифицированы злокачественные опухоли различной локализации.

Выполнение ПЭТ в режиме “всего тела” позволяет оценить воспалительный процесс в стенке аорты и ее крупных магистральных ветвей от уровня глазниц до верхней трети бедра, в то время как при использовании стандартных методов распространенность воспаления часто недооценивается [22], так как большинство диагностических исследований ограничены изучением отдельных анатомических областей. Например, J. Evans и соавт. выявили изменения в экстракраниальных сосудах у 15% пациентов с ГКА [16]. В нашем исследовании признаки поражения экстракраниальных артерий, включая аорту, имелись у 95% больных, что подтверждает неоспоримое преимущество ПЭТ в оценке распространенности заболевания. Применение ПЭТ

Рис. 4. ИН у больных ГКА и пациентов контрольной группы

особенно важно у пациентов с “такаясу-подобным” вариантом течения ГКА, доля которых в настоящей когорте составила 57%. У трети больных (12/44) на основании дополнительных клинико-инструментальных данных было диагностировано воспаление в артериях малого калибра. Оценить состояние таких артерий при ПЭТ невозможно из-за ограниченной разрешающей способности современных ПЭТ-томографов. Тем не менее, частота ложноотрицательных результатов ПЭТ, связанных с изолированным поражением артерий головы, составила всего 5%.

Следует отметить, что у 23% пациентов при ПЭТ были выявлены редкие варианты поражения сосудов (легочных и бедренных артерий, а также изолированное поражение плечевой артерии), которые трудно диагностировать с помощью стандартных методов. В литературе описан случай изолированного поражения позвоночных артерий, диагностированного с помощью ПЭТ у пациентки с ГКА, сопровождавшимся признаками ишемии головного мозга [23].

Помимо распространенности процесса ПЭТ дает возможность оценить активность воспалительных изменений. Для этого используют ИН, позволяющий сопоставить интенсивность накопления препарата в сосудистой стенке у различных пациентов [24,25]. Для вычисления ИН исследователи оценивают накопление ^{18}F-ФДГ в референтных областях: легких, пуле крови в средостении, печени [24,25]. В данном исследовании в качестве референтной использовалась область правой доли печени, которая отличается наиболее стабильным физиологическим накоплением ^{18}F-ФДГ. Учитывая неоднородность распределения препарата в печени, для расчета ИН использовали средние показатели интенсивности накопления (SUVmean) в зоне интереса диаметром около пяти сантиметров. Значение ИН у пациентов с ГКА достоверно превышало таковое в контрольной группе, что согласуется с данными других исследователей [24,25]. Наиболее сложными для интерпретации были результаты ПЭТ у пациентов с проме-

жуточными значениями ИН (от 1,0 до 1,2), которые отмечались у 20% пациентов с ГКА и 16% пациентов контрольной группы. В этих случаях важное значение имела визуальная оценка результатов ПЭТ. Для ГКА была характерна неоднородность и фрагментарность распределения ^{18}F-ФДГ в сосудистой стенке, тогда как у больных с атеросклерозом наиболее часто отмечалось диффузно повышенное накопление препарата преимущественно в аорте. Для повышения точности дифференциальной диагностики между атеросклерозом и ГКА применяют ПЭТ/КТ, позволяющую оценить структуру сосудистой стенки и наличие кальцификации [26,27].

Выявлена корреляция между клинико-лабораторными показателями активности заболевания и ИН. У больных с активным ГКА определялись высокие значения ИН, тогда как при вялотекущем течении заболевания ИН чаще всего находился в диапазоне от 1,0 до 1,2. ИН прямо коррелировал с концентрацией СРБ и в меньшей степени с СОЭ. Аналогичные результаты были получены группой исследователей, проанализировавших результаты ПЭТ у 26 больных с впервые выявленным ГКА и артериитом Такаясу. У пациентов с нормальным содержанием СРБ чувствительность ПЭТ составляла менее 50%, тогда как у пациентов с повышенной концентрацией СРБ чувствительность ПЭТ увеличивалась до 95,5% [28].

Поражение височных артерий наблюдается только у 40% больных ГКА, а отрицательные результаты биопсии височной артерии не исключают наличия заболевания [29]. В нашем исследовании у одного пациента при ПЭТ был диагностирован “такаясу-подобный” ГКА без клинических и эхографических признаков поражения височных артерий. Проведение ПЭТ позволило отказаться от инвазивной диагностической процедуры – биопсии височных артерий. Таким образом, предварительные данные свидетельствуют о том, что при “такаясу-подобном” варианте течения ГКА, установленном с помощью ПЭТ, биопсия височной артерии может быть нецелесообразной.

В 1973 году G. Hall предположил, что ГКА и РПМ – это проявления одного заболевания [30]. РПМ достаточно часто (до 40% случаев) сочетается с ГКА [29,31]. При этом в большинстве случаев проявления РПМ преобладают в клинической картине заболевания, тогда как симптомы поражения артерий остаются стертыми, что не позволяет своевременно диагностировать ГКА и начать его лечение. G. Ostberg и соавт. при исследовании височных артерий (1097 аутопсий) в 1% случаев выявили гистологические признаки артериита – значительно чаще, чем его диагностировали клинически. При ретроспективном изучений результатов аутопсии у 20 591 больного с различными заболеваниями, связанными с поражением артерий, признаки ГКА определялись в 79 (0,04%) случаях, а у 38 больных ГКА сочетался РПМ [32]. В настоящем исследовании у всех больных с клиническими проявлениями РПМ при ПЭТ помимо изменений в стенках артерий отмечались признаки воспаления, характерные для РПМ.

Заключение

ПЭТ с ^{18}F-ФДГ является высокоинформативным методом ранней диагностики ГКА, который характеризуется интенсивным накоплением препарата в стенках пораженных артерий. Метод позволяет оценить распространенность заболевания, за исключением поражения сосудов мелкого калибра. Полуколичественная оценка результатов ПЭТ с помощью ИН дает возможность дифференцировать ГКА и атеросклеротическое поражение аорты у пациентов старческого возраста. Проведение ПЭТ целесообразно больным с ЛНГ, а также с РПМ для исключения или подтверждения диагноза ГКА. Выявление “такаясу-подобного” варианта течения ГКА в ряде случаев позволяет избежать инвазивных диагностических вмешательств на височных артериях.

1. Unwin B, Williams CM, Gilliand W. Polymyalgia rheumatic and giand cell arteritis. Am Fam Physician 2006;74:1547-54.
2. Borchers AT, Gershwin ME. Giant cell arteritis: A review of classification, pathophysiology, geoepidemiology and treatment. Autoimmun Rev 2012,11: A544–54.
3. Сатыбалдыев А.М. Гигантоклеточный артериит. Часть 1. Терминология, классификация, клинические проявления, диагностика. Современная ревматология 2012;3:23-7.
4. Villa I, Agudo Bilbao M, Martinez-Taboada VM. Advances in the diagnosis of large vessels vasculitis: identification of biomarkers and imaging studies. Rheumatol Clin 2011;7:S22-7.
5. Pacini D, Leone O, Turci S, et al. Incidence, etiology, histologic findings, and course of thoracic inflammatory aortopathies. Ann Thorac Surg 2008;86(5): 1518–23.
6. Kale N, Eggenberger E. Diagnosis and management of giant cell arteritis: a review. Curr Opin Ophthalmol 2010;21(6):417-22.
7. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: executive summary. Catheter Cardiovasc Interv. 2010;76:E43-86.
8. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. Arthritis Rheum1990;33(8):1122–8.
9. Мухин Н.А., Мешков А.Д., Новиков П.И. и др. Гигантоклеточный артериит: клинические проявления и методы ранней диагностики. Клин фармакол тер 2015;24(2):79-85.
10. Forster S, Tato F, Weiss M et al. Patterns of extracranial involvement in newly diagnosed giant cell arteritis assessed by physical examination, colour coded duplex sonography and FDG-PET. Vasa 2011;40(3):219–27.
11. Pipitone N, Versari A, Salvarani C. Role of imaging studies in the diagnosis and follow-up of large-vessel vasculitis: an update. Rheumatology (Oxford) 2008; 47(4):403-8.
12. Balink H, Bennink RJ, van Eck-Smit BL, Verberne HJ. The role of 18F-FDG PET/CT in large vessel vasculitis: appropriateness of current classification criteria? Biomed Res Int 2014;2014:687608.
13. Ezeonyeji AN, Borg FA, Dasgupta B. Delays in recognition and management of giant cell arteritis: results from a retrospective audit. Clin Rheum 2011;30(2): 259–62.
14. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al. EULAR recommendations for themanagement of large vessel vasculitis Ann Rheum Dis 2009;68(3):318–23.
15. Dasgupta B. Concise guidance: diagnosis and management of giant cell arteritis. Clin Medic 2010;10(4):381–386.
16. Evans JM, O'Fallon WM, Hunder GG. Increased incidence of aortic aneurysm and dissection in giant cell (temporal) arteritis: a population-based study. Ann Intern Med 1995;122(7):502–7.
17. Nuenninghoff DM, Hunder GG, Christianson TJH, et al. Incidence and predictors of large-artery complication (aortic aneurysm, aortic dissection, and/or large-artery stenosis) in patients with giant cell arteritis: a population-based study over 50 years. Arthr Rheum 2003;48(12):3522–31.
18. Vanderschueren S, Del Biondo E, Ruttens D, et al. Inflammation of unknown origin versus fever of unknown origin: two of a kind. Eur J Int Med 2009; 20(4):415–8.
19. Balink H, Collins J, Bruyn GA, Gemmel F. 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of fever of unknown origin Clin Nucl Med 2009;34(12);862–8.
20. Hooisma GA, Balink H, Houtman PM, et al. Parameters related to a positive test result for FDG PET/CT for large vessel vasculitis: a multicenter retrospective study. Clin Rheum 2012;31(5):861–71.
21. Sheng JF, Sheng ZK, Shen XM, et al. Diagnostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with fever of unknown origin. Eur J Inter Med 2011;22(1):112–6.
22. Salvarani C, Cantini F, Hunder GG. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. Lancet 2008;372:234–45.
23. Goedhart-de Haan AM, Pans SJ, Lensen KD, et al. Vasculitis revealed by posterior stroke. Netherl J Med 2012;70(2):81–3.

24. Besson FL, De Boysson H, Parienti JJ, et al. Toward an optimal semiquantitative approach in giant cell arteritis: an FDG PET/CT controlled study. Eur J Nucl Mol Imaging 2014;41(1):155-66.
25. Del Carmen Pacheco Castellanosa M, Minguez Vega M, Martinez Caballero A, Pilar Bernabeu Gonzálvez M. Early diagnosis of large vessel vasculitis: usefulness of positron emission tomography with computed tomography. Reumatol Clin 2013;9:65–8.
26. Balink H, Houtman PM, Collins J. 18F-FDG PET versus PET/CT as a diagnostic procedure for clinical suspicion of large vessel vasculitis. Clin Rheum 2011;30(8):1139–41.
27. Minyoung Oh, Ji Young Kim, et al. Imaging atherosclerosis in the carotid arteries with F-18-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography: effect of imaging time after injection on guantitative measurement. Nucl Med Mol Imaging 2010;44(4):261-6.
28. Walter MA, Melzer RA, Schindler C, et al. The value of 18F FDG-PET in the diagnosis of large-vessel vasculitis and the assessment of activity and extent of disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32:674–81.
29. Hamrin B, Jonsson N, Hellsten S. Polymyalgia arteritica. Further clinical and histopathological studies with a report of six autopsy cases. Ann Rheum Dis 1968;27:397–405.
30. Hall GH. Giant cell arteritis-an unholy trinity. Amer Heart J 1973;85(6):835–837.
31. Kale N, Eggenberger E. Diagnosis and management of giant cell arteritis: a review. Curr Opin Ophthalmol 2010;21(6):417-22.
32. Ostberg G. On arteritis with special reference to polymyalgia arteritica. Acta Pathol Microbiol Scand Suppl. 1973;237:1–59.

^{18}F-FDG positron emission tomography for early diagnosis of giant cell arteritis

V.A. Manukova, I.P. Aslanidi, O.V. Mukhortova, T.A. Katunina, M.S. Rudas, P.I. Novikov, A.D. Meshkov

Aim. To evaluate the diagnostic performance of positron emission tomography (PET) for early diagnosis of giant cell arteritis (GCA) and to define the criteria for assessment of PET results in patients with established GCA.

Material and methods. We performed standardized 18-fluorodeoxyglucose (^{18}F-FDG) PET scan of the whole body in 44 patients with suspected or established diagnosis of GCA and 25 control patients. The results were evaluated visually and semi-quantitatively with the calculation of the uptake score.

Results. Abnormal ^{18}F-FDG uptake in the aorta and/or large vessels was found in 42 of 44 (95%) patients, in whom the diagnosis of GCA was established or confirmed according to PET results (including 23 patients with fever of unknown origin). In 2 of 44 (5%) patients, there was no pathological uptake in the large vessels, though the diagnosis of GCA was established based on the clinical data and ultrasound. PET has significantly shortened the time to GCA diagnosis. The majority of patients (61-84%) had involvement of aorta, subclavian, axillary and common carotid arteries and more rarely (7%) of pulmonary arteries. Uptake score did not depend on the location of inflammation and the duration of disease.

Conclusion. ^{18}F-FDG PET is a highly reliable method for the early diagnosis of GCA, as well as for the assessment of the spread and intensity of inflammation in artery walls. This diagnostic modality should be considered in the management of patients with fever of unknown origin.

Keywords. *Positron emission tomography, giant cell arteritis, polymyalgia rheumatica, fever of unknown origin.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (5), 34-39.

Гликемический контроль у больных с цереброваскулярными заболеваниями и сахарным диабетом 2 типа

К.В. Антонова[1], М.М. Танашян[1], М.Ю. Максимова[1], А.А. Шабалина[1], Т.И.Романцова[2]

[1] ФГБНУ "Научный центр неврологии", Москва

[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

Цель. Изучение влияния состояния углеводного обмена у больных сахарным диабетом (СД)2 типа на клиническое течение острых и хронических цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ).

Материал и методы. Обследованы 103 пациента с СД 2 типа с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК; n=52) или хроническими ишемическими цереброваскулярными заболеваниями (n=51). У всех пациентов определяли уровни гликемии и гликированного гемоглобина (HbA_{1c} и проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) и цветовое дуплексное сканирование магистральных артерий головы (МАГ).

Результаты. У 90% больных с ОНМК был диагностирован ишемический инсульт, преимущественно атеротромботический. У 94% пациентов выявлен атеросклероз МАГ в сочетании с артериальной гипертоний. У половины пациентов определялись сочетанные атеросклеротические изменения в артериях каротидной и вертебрально-базилярной систем, а у трети — выявлены гемодинамически значимые стенозы и окклюзия артерий. Длительность СД прямо коррелировала с тяжестью атеросклеротического поражения МАГ. Содержание HbA_{1c} составляло ⩾7% у 58% больных с ОНМК и 68% пациентов с хроническими ЦВЗ. У пациентов с острым инсультом средний уровень HbA_{1c} был достоверно выше, чем у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Выявлена обратная корреляция между уровнем HbA_{1c} и динамикой неврологических нарушений у пациентов с ОНМК. У больных инсультом эпизоды гипогликемии в большинстве случаев не сопровождались характерными симптомами.

Заключение. Цереброваскулярные заболевания у больных СД 2 типа протекают на фоне прогрессирующего атеросклеротического поражения МАГ, хронической гипергликемии и повышения уровня HbA_{1c}. Показана роль HbA_{1c} как предиктора инсульта у больных СД 2 типа, что позволяет рекомендовать его включение в обязательный алгоритм обследования больных с нарушениями мозгового кровообращения.

Ключевые слова. *Острые и хронические цереброваскулярные заболевания, инсульт, атеросклероз, сахарный диабет 2 типа, гликемия, гликированный гемоглобин.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (5), 40-44.

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

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) сопровождаются высокой летальностью [1-3] и лидируют среди причин стойкой утраты трудоспособности [4]. Нарушения углеводного обмена и СД играют важную роль в развитии ЦВЗ и оказывают неблагоприятное влияние на их течение. По данным Международной федерации диабета (IDF) в 2015 г. количество больных СД в мире составило 415 млн человек; среди них преобладали пациенты с СД 2 типа. По оценкам IDF в России количество больных СД достигает 12,1 млн человек [5], причем за последние 10 лет оно возросло в 1,5 раза [6]. Такой рост заболеваемости СД является угрожающим, учитывая частое развитие у этих пациентов сосудистых заболеваний, в том числе цереброваскулярных. Большую опасность представляет недиагностированный СД 2 типа, так как хроническая неконтролируемая гипергликемия способствует увеличению риска сосудистых осложнений.

Повышение уровня глюкозы крови, как стойкое, так и транзиторное, определяется у 1/2-2/3 больных острым инсультом [7,8]. При субарахноидальном кровоизлиянии гипергликемия встречается у 69% больных [9]. Гипергликемия у пациентов с инсультом ассоциируется с ухудшением клинических исходов [10-12]. В ряде исследований было показано, что повышение уровня глюкозы повышает риск смерти независимо от возраста и типа инсульта [13,14].

Тесная связь СД с цереброваскулярными заболеваниями обусловлена его влиянием на кровоснабжение головного мозга. Морфологические и функциональные изменения в сосудах при СД способствуют развитию различных проявлений церебральной ишемии. Важное значение в патогенезе сосудистых поражений имеют выраженность и продолжительность нарушений углеводного обмена. Именно с хронической гипергликемией связывают развитие всех сосудистых осложнений при СД.

Взаимодействие глюкозы с липидами и белками, в том числе со структурными компонентами биологиче-

ских жидкостей (глюкозотоксичность), приводит к образованию конечных продуктов гликирования, которые увеличивают синтез цитокинов и факторов роста, активируют процессы пролиферации и склерозирования, повышают агрегацию тромбоцитов и тромбообразование, вызывают эпигенетические изменения [15]. Гипергликемия и инсулинорезистентность инициируют эндотелиальную дисфункцию и атеросклероз [16], лежащие в основе патогенеза ЦВЗ. Клеточный апоптоз, повышение уровня молекул межклеточной адгезии и хроническое сосудистое воспаление способствуют дальнейшему прогрессированию атеросклероза [17]. В течение первых 6 лет ЦВЗ развиваются у 21% больных СД 2 типа [18] в результате как атеросклеротического поражения крупных и мелких церебральных артерий, так и расстройств в системе микроциркуляции [19,20].

Риск развития инсульта у пациентов с СД 2 типа зависит от степени контроля гликемии [21]. Многие авторы изучали состояние углеводного обмена у пациентов с ОНМК на основании уровня гликемии в остром периоде инсульта, однако эффекты хронической гипергликемии до развития сосудистой катастрофы на течение ОНМК освещены недостаточно, как и особенности углеводных нарушений у больных с хроническими ЦВЗ.

Целью исследования было изучение влияния состояния углеводного обмена у больных СД 2 типа на течение острых и хронических ЦВЗ.

Материал и методы

В исследование были включены 103 пациента с СД 2 типа и цереброваскулярными заболеваниями, в том числе 52 больных с ОНМК (1-я группа) в первые сутки от развития неврологической симптоматики и 51 пациент с хроническими ишемическими ЦВЗ (2-я группа). Последние были распределены на подгруппы в зависимости от стадии цереброваскулярного заболевания: 1-ю составили 28 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭ), а 2-ю – 23 пациента с перенесенными >6 месяцев назад нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу.

У всех пациентов определяли содержание глюкозы гексокиназным методом (в том числе в течение первого часа после поступления в стационар у пациентов 1-й группы) [22], липидный профиль (общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицериды), гликированный гемоглобин иммунотурбодиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30i. Диагноз СД устанавливали в соответствии с критериями ВОЗ и Российских алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [23]. Учитывая высокую частоту стрессовой гипергликемии при ОНМК, в случае стойкого повышения глюкозы крови у пациентов 1-й группы при отсутствии соответствующего анамнеза и повышения содержания HbA_{1c} ≥6,5% диагноз СД 2 типа был подтвержден в конце острого периода ОНМК. Сахароснижающую терапию проводили под контролем гликемии, которую измеряли не менее 4 раз в день в первые 7 суток от развития ОНМК, далее – по мере необходимости.

Степень неврологических нарушений у пациентов 1-й группы определяли по Скандинавской шкале инсульта [24], выраженность функциональных нарушений оценивали по модифицированной шкале Рэнкина [25].

Для диагностики атеросклеротического поражения МАГ проводили цветовое дуплексное сканирование (Toshiba Viamo) с помощью линейного датчика с частотой 5,5-12 МГц. Тяжесть поражения вещества головного мозга оценивали при магнитно-резонансной томографии (МРТ; Magnetom Symphony, SIEMENS, 1,5 Тесла)

Статистический анализ проводили с использованием программы MS Excel (Microsoft), а математическую обработку – при помощи пакета программ STATISTICA 8,0. Данные представлены в виде M±SD. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Основные показатели обследованных пациентов приведены в табл. 1. В 1-й группе у 90% пациентов был диагностирован ишемический инсульт, у 10% – геморрагический. Чаще всего встречался атеротромботический ишемический инсульт (66%), реже – гемодинамический (2%), кардиогенный (23%) и лакунарный (9%). Впервые выявленный СД 2 типа имелся у 54% и 33% пациентов двух групп, соответственно (табл. 2), в то время как у остальных больных длительность его варьировалась от менее 5 лет до более 10 лет. Повышение уровня HbA_{1c} ≥7% отмечено у 58% пациентов 1-й группы (что подтверждало наличие гипергликемии до ОНМК) и 68% пациентов 2-й группы. Выявлена прямая корреляция между концентрацией глюкозы крови при поступлении в стационар и уровнем HbA_{1c}, что указывает на ведущую роль качества компенсации углеводного обмена до инсульта в повышении гликемии

ТАБЛИЦА 1. Характеристика обследованных пациентов

	ОНМК (n=52)	Хронические ЦВЗ (n=51)	
		ДЭ (n=28)	Состояние после инсульта (n=23)
Средний возраст, лет	63±10	66±8	65±7
Мужчины, n (%)	27 (52)	9 (32)	12 (52)
Артериальная гипертония, n (%)	52 (100)	28 (100)	23 (100)
Степень и распространенность поражения МАГ, n (%)			
нет	6 (11)	-	-
начальные изменения	2 (16)	8 (28)	-
односторонние гемодинамически незначимые изменения КС или ВБС	4 (8)	8 (28)	4 (17)
двусторонние гемодинамически незначимые изменения КС или ВБС	11 (20)	5 (19)	15 (66)
одно- и двусторонние гемодинамически значимые изменения КС	13 (24)	-	-
двухсторонний гемодинамически незначимый стеноз КС и ВБС	9 (17)	7 (25)	-
одно- или двусторонняя окклюзия	8 (15)	-	4 (17)

Примечание: МАГ – магистральные артерии головы; КС – каротидная система; ВБС – вертебрально-базилярная система

ТАБЛИЦА 2. Показатели углеводного обмена и длительность СД у обследованных больных

	ОНМК (n=52)	Хронические ЦВЗ (n=51)
Глюкоза плазмы, ммоль/л	9,3±2,9 .	7,3±1,8
Исходный HbA_{1c}, %	7,8±0,2	7,4±0,6
Содержание HbA_{1c}, n (%)		
<6,5%	11 (22)	7 (14)
6,5-6,9%	10 (20)	9 (18)
7,0-7,9%	13 (24)	20 (40)
⩾8,0	18 (34)	15 (28)
Длительность СД 2 типа, n (%)		
впервые выявленный	29 (54)	16 (33)
<5 лет	12 (23)	7 (14)
5-10 лет	9 (17)	13 (27)
>10 лет	3 (6)	12 (26)

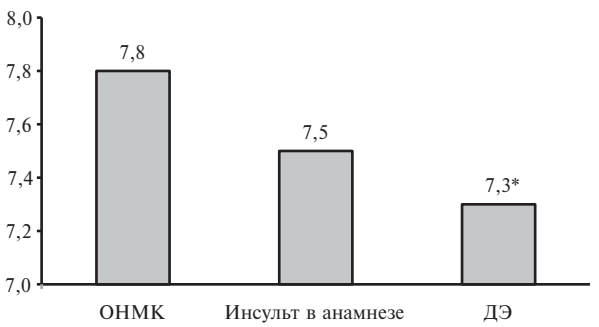

Рис. 2. Содержание HbA_{1c} у пациентов с ЦВЗ (*p=0,045 по сравнению с пациентам с ОНМК)

в остром периоде ОНМК. У пациентов с ДЭ уровень HbA_{1c} составил в среднем 7,30±0,25% (6,9−7,9), а у пациентов с перенесенными ранее ОНМК − 7,50±0,30% (6,7−8,4) (p=0,3). У пациентов с острым инсультом (7,80±0,17%) содержание HbA_{1c} было достоверно выше, чем у пациентов с ДЭ (p=0,045; рис. 1).

Для оценки влияния длительной гипергликемии на течение инсульта был проведен корреляционный анализ зависимости неврологического дефицита от концентрации HbA_{1c}. У пациентов с ишемическим инсультом выявлена обратная связь между уровнем HbA_{1c} и динамикой состояния по Скандинавской шкале в течение 21 дня (коэффициент корреляции Спирмена r=-0,30, p=0,04). Выраженный регресс неврологических расстройств при уровне HbA_{1c}, соответствующем целевым значениям (<7%), отмечался значительно чаще, чем при концентрации HbA_{1c} ⩾7% (p=0,04). Кроме того, у пациентов с целевым содержанием HbA_{1c} достоверно реже наблюдалось нарастание неврологических нарушений (p<0,05; рис. 2).

У пациентов с геморрагическим инсультом взаимосвязь между восстановлением неврологических функций и уровнем HbA_{1c} отсутствовала. При оценке по модифицированной шкале Рэнкина у больных с целевым содержанием HbA_{1c} (<7%) отмечена меньшая выраженность функциональных нарушений по сравнению с таковой у пациентов с повышенным HbA_{1c} (⩾7%) (U тест Манна-Уитни, p<0,05).

На фоне проводимой в ходе лечения ОНМК сахароснижающей терапии отмечены 8 эпизодов гипогликемии (<3,9 ммоль/л). Только один из них сопровождался классическими симптомами, в том числе дрожью, потливостью и возбуждением. Выявлена недостоверная связь между наличием эпизодов гипогликемии в остром периоде инсульта и отсутствием улучшения по Скандинавской шкале (p=0,05).

Для оценки влияния длительности СД 2 типа на течение сосудистого поражения у пациентов 2-й группы был проведен анализ распространенности атеросклеротического поражения МАГ при ультразвуковом дуплексном исследовании. Выявлена прямая зависимость между тяжестью поражения МАГ и длительностью СД 2 типа (коэффициент корреляции Спирмена r=0,38, p=0,007).

У пациентов с хроническими ЦВЗ зарегистрировали 9 эпизодов гипогликемии. Частота их была выше у 7 пациентов с исходной концентрацией HbA_{1c}<6,5%, у которых гликемия находилась в диапазоне 4,5−6,5. В этой группе эпизоды гипогликемии наблюдались у 4 (43%) из 7 больных.

Обсуждение

СД 2 типа − это один из ведущих факторов риска развития нарушений мозгового кровообращения [26]. В развитии и прогрессировании сосудистых поражений у больных СД важную роль играет хроническая гипергликемия. Адекватность гликемического контроля прямо связана с вероятностью развития ОНМК. Так, в исследовании UKPDS снижение HbA_{1c} на 1% позволяло снизить риск инсульта на 12% [21]. Транзиторная гипергликемия при ОНМК может быть вызвана стрессовой реакцией [27,28], в то время как стойкое повышение гликемии указывает на наличие СД 2 типа [29,30].

У большинства обследованных нами пациентов с ОНМК уровень HbA_{1c} составлял ⩾7%. Это свидетельствовало о том, что гипергликемия, в том числе бессимптомная, предшествововала развитию инсульта у

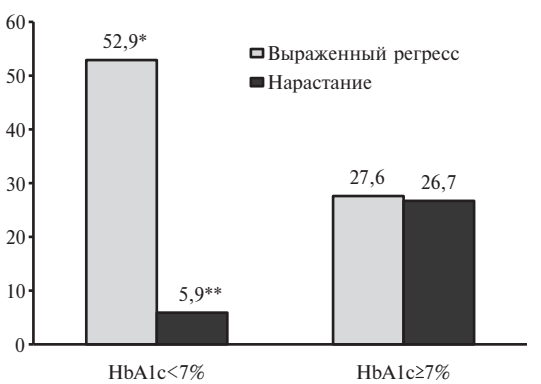

Рис. 2. Динамика неврологических нарушений в зависимости от уровня HbA_{1c}. *p<0,05, **p<0,05

значительной части больных. Неконтролируемая гипергликемия создает условия для развития ОНМК. В пользу этого свидетельствует и прямая корреляция между продолжительностью СД 2 типа и выраженностью атеросклероза МАГ у пациентов с подострым прогрессированием ишемии мозга. У большинства пациентов с хроническим течением ЦВЗ концентрация HbA_{1c} также превышала 7%, что способствовало дальнейшему прогрессированию атеросклероза МАГ.

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что ухудшение гликемического контроля, хроническая гипергликемия и повышение HbA_{1c} у больных с ЦВЗ и СД 2 типа могут способствовать возникновению острых церебральных эпизодов.

Гипергликемия, которую можно ретроспективно оценить по уровню HbA_{1c}, способствует более значительному повышению концентрации глюкозы крови в острейшем периоде инсульта и оказывает влияние на восстановление нарушенных неврологических функций, в пользу чего свидетельствуют прямая зависимость между выраженностью неврологического дефицита и степенью повышения HbA_{1c} и более выраженный регресс неврологических расстройств у пациентов с концентрацией HbA_{1c} <7%. Таким образом, содержание HbA_{1c} у пациентов с ОНМК и нарушением углеводного обмена может быть не только индикатором адекватности сахароснижающей терапии, но и одним из предикторов исхода инсульта.

У пациентов с СД, впервые выявленным на фоне ОНМК, сахароснижающая терапия должна проводиться с использованием препаратов, характеризующихся минимальным риском гипогликемии. У пациентов с ОНМК эпизоды гипогликемии в большинстве случаев не сопровождались типичными симптомами, такими как дрожь, потливость и возбуждение, что затрудняло их распознавание. Гипогликемические состояния нередко отмечались и у пациентов с хроническими ЦВЗ, особенно при концентрации HbA_{1c}<6,5%. Риск развития гипогликемических состояний, представляющих особую опасность для пациентов с нарушениями высших корковых функций, определяет необходимость тщательного контроля гликемии и пересмотра тактики сахароснижающей терапии.

Заключение.

Цереброваскулярные заболевания у больных СД 2 типа протекают на фоне прогрессирующего атеросклеротического поражения МАГ, хронической гипергликемии и повышения уровня HbA_{1c}. У пациентов с ОНМК, по сравнению с хроническими вариантами течения ЦВЗ, отмечены более высокие значения параметров углеводного обмена. Показана роль HbA_{1c} как предиктора инсульта у больных СД 2 типа, что позволяет рекомендовать его включение в обязательный алгоритм обследования больных с нарушениями мозгового кровообращения.

1. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2007;1:22-8.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics — 2015 update: A report from the American Heart Association. Circulation 2015;131:29–322.
3. Пирадов М.А. Интенсивная терапия инсульта: взгляд на проблему. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2007;1:17-22.
4. Skolarus LE, Burke JF, Brown D, Freedman VA. Understanding stroke survivorship: expanding the concept of post-stroke disability. Stroke 2014;45(1):224-30.
5. IDF Diabetes Atlas, 7th, 2015. http://www.diabetesatlas.org/.
6. Результаты реализации подпрограммы “Сахарный диабет” Федеральной целевой программы “Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 гг.” Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой Сахарный диабет 2013 (спецвыпуск 2).
7. Kavanagh BP, McCowen KC. Glycemic control in the ICU. N Engl J Med 2010; 363(26):2540-6.
8. Scott JF, Robinson GM, French JM, et al Prevalence of admission hyperglycaemia across clinical subtypes of acute stroke. Lancet 1999;353:376-7.
9. Kruyt ND, Biessels GJ, de Haan RJ et al. Hyperglycemia and clinical outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A meta-analysis. Stroke 2009;40(6):424-30.
10. Gentile NT, Seftchick MW, Huynh T, et al. Decreased mortality by normalizing blood glucose after acute ischemic stroke. Acad Emerg Med 2006;13:174–80.
11. Williams LS, Rotich J, Qi R, et al. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. Neurology 2002;59:67–71.
12. McCormick MT, Muir KW, Gray CS, Walters MR. Management of hyperglycemia in acute stroke: how, when, and for whom? Stroke 2008;39:2177–85.
13. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. Stroke 2001;32:2426-32.
14. Doğan NO, Akıncı E, Gümüş H et al. Predictors of inhospital mortality in geriatric patients presenting to the emergency department with ischemic stroke. Clin Appl Thromb Hemost 2016;22(3):280-4.
15. Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен “метаболической памяти” в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. Терапевтический архив 2015;10:4-10.
16. Saad MI, Abdelkhalek TM, Saleh MM et al. Insights into the molecular mechanisms of diabetes-induced endothelial dysfunction: focus on oxidative stress and endothelial progenitor cells. Endocrine 2015;50:537–67.
17. Paneni F, Volpe M, Lüscher TF, Cosentino F. SIRT1, p66Shc, and Set7/9 in vascular hyperglycemic memory: bringing all the strands together. Diabetes 2013;62(6):1800-7.
18. Weng W, Liang Y, Kimball ES. Longitudinal changes in medical services and related costs in a single cohort of patients newly diagnosed with type 2 siabetes, 2006 to 2012. Clin Ther 2016 Apr 26. pii: S0149-2918(16)30169-2.
19. Messier C, Awad N, Gagnon M. The relationships between atherosclerosis, heart disease, type 2 diabetes and dementia. Neurol Res 2004;26(5):567-72.
20. Суслина З.А., Танашян М.М., Лагода О.В. Атеросклероз и ишемические нарушения мозгового кровообращения. Атеротромбоз 2009;2:60-7.
21. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000;321(7258):405-12.
22. Верещагин Н.В., Суслина З.А., Пирадов М.А. Принципы диагностики и лечения больных с острыми ишемическими нарушениями мозгового кровообращения. Нервные болезни 2002;1:8-14.
23. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. 7-й выпуск. М.: 2015 год.
24. Multicenter trial of hemodilution in ischemic stroke--background and study protocol. Scandinavian Stroke Study Group. Stroke 1985;16:885-90.
25. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke 1988;19:604-7.
26. Танашян М.М. Гемостаз, гемореология и атромбогенная активность сосудистой стенки в ангионеврологии Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2007;2:29-33.
27. Melamed E. Reactive hyperglycaemia in patients with acute stroke. J Neurol Sci 1976;29:267-75.
28. Dungan K, Braithwaite S, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. Lancet 2009;373 (9677):1798-807
29. Stöllberger C, Exner I, Finsterer J et al. Stroke in diabetic and non-diabetic patients: course and prognostic value of admission serum glucose. Ann Med 2005;37(5):357-64.
30. Евзельман М.А., Макеева М.А., Селишев Г.А. Отдаленные исходы ишемического инсульта у больных с нарушениями углеводного обмена. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013;12:21-3.

Glycemic control in patients with cerebrovascular diseases and type 2 diabetes mellitus

K.V. Antonova, M.M. Tanashyan, V.Yu. Maksimova, A.A. Shabalina, T.I. Romantsova

Aim. To evaluate an impact of glucose control on the course of acute and chronic cerebrovascular diseases (CVD) in type 2 diabetic patients.

Material and methods. We enrolled in our study 52 patients with acute CVD and 51 patients with chronic CVD, all in the setting of type 2 diabetes. Glycemic control was evaluated by glycemia and glycated hemoglobin levels. All patients underwent brain magnetic resonance imaging and ultrasonography of the brachiocephalic arteries.

Results. Ninety percent of patients with acute CVD had ischemic stroke (atherothombotic in origin in the majority of patients). Approximately half of type 2 diabetic patients presented with atherosclerotic changes both in carotid and vertebral arteries. Significant stenosis or occlussion of cerebral arteries were found in one third of patients. There was a direct correlation between the duration of type 2 diabetes and the severity of carotid atherosclerosis. HbA_{1c} levels exceeded 7.0% in 58% of patients with acute stroke and in 68% of patients with chronic CVD. Mean HbA_{1c} in patients with stroke was higher compared with that in patients with chronic CVD. An inverse correlation was found between the HbA_{1c} level and regress of the neurological symptoms. In patients with acute stroke, hypoglycemic events were usually asymptomatic.

Conclusion. CVD in patients with type 2 diabetes mellitus is associated with carotid atherosclerosis progression, chronic hyperglycemia and HbA_{1c} elevation. HbA_{1c} level may predict stroke and should be routinely measured in patients with CVD.

Key words. *Cerebrovascular diseases, stroke, atherosclerosis, diabetes mellitus type 2, glycemic control, glycated hemoglobin.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (5), 40-44.

Значение биоимпедансного векторного анализа в диагностике субклинического застоя крови у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности

Б.М. Маматов, С.В. Виллевальде, А.С. Клименко, Ж.Д. Кобалава

Российский университет дружбы народов, Москва

Цель. Изучить возможности клинико-лабораторных методов и биоимпедансного векторного анализа (БИВА) в выявлении субклинического застоя крови у пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности.

Материал и методы. Обследовано 97 пациентов (мужчины 40,2%, средний возраст 68,4±10,4 лет), госпитализированных с декомпенсацией сердечной недостаточности. При поступлении и выписке определяли статус гидратации по шкале градации выраженности застоя и с помощью БИВА.

Результаты. При поступлении у 84 и 95% пациентов выявлена тяжелая степень гипергидратации по шкале оценки застоя и БИВА, соответственно. На фоне проводимой терапии к выписке у 88% пациентов отсутствовали признаки гипергидратации (0-1 балл по шкале застоя). По данным БИВА гипергидратация от легкой до тяжелой степени выявлена у 66% пациентов. На основании множественного регрессионного анализа установлены предикторы субклинического застоя: уровень NT-proBNP >1337 пг/мл при поступлении (отношение шансов [ОШ] 6,010), фракция выброса левого желудочка <40% (ОШ 5,238), рентгенологические признаки застоя крови при поступлении (ОШ 4,391), доза фуросемида внутривенно >90 мг/сут (ОШ 3,125).

Заключение. У 66% пациентов, госпитализированных с декомпенсацией сердечной недостаточности, к моменту выписки из стационара сохранялись признаки субклинического застоя по данным БИВА, несмотря на регресс клинических проявлений.

Ключевые слова. *Декомпенсация сердечной недостаточности, субклинический застой крови, биоимпедансный векторный анализ, шкала градации застоя.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (5), 45-49.

Хроническая сердечная недостаточность (СН) является одним из самых распространенных, неуклонно прогрессирующих и прогностически неблагоприятных состояний. Распространенность СН постоянно увеличивается, что частично связано с улучшением диагностики и лечения предшествующих СН заболеваний и увеличением длительности жизни пациентов. Смертность при СН остается высокой, несмотря на внедрение в практику нейрогуморальных модуляторов (β-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II и антагонистов минералокортикоидных рецепторов) и аппаратных методов лечения [1-4]. Частота повторных госпитализаций также остается высокой: каждый второй пациент госпитализируется как минимум один раз в течение первого года после установления диагноза СН, что обусловливает высокие затраты здравоохранения [5].

Основным поводом для госпитализации пациентов с декомпенсацией СН служит нарастающая перегрузка объемом [6]. Ошибки в оценке статуса гидратации приводят к отсутствию необходимого лечения или назначению избыточной терапии, что в обоих случаях ассоциируется с ухудшением прогноза. Существующие критерии для выписки пациентов из стационара чаще основаны на субъективных ощущениях и слабо коррелируют с гемодинамической стабилизацией [7,8]. В связи с этим представляется актуальным применение новых методов, в частности биоимпедансного векторного анализа (БИВА), для выявления сохраняющего субклинического застоя крови и определения тактики амбулаторного наблюдения.

Клинически застой крови при СН проявляется одышкой, ортопноэ, повышением давления в яремной вене, в то время как гемодинамический застой определяется повышением давления наполнения камер сердца, которое сопровождается или не сопровождается признаками клинического застоя [9]. Часто гемодинамический застой предшествует клиническому на несколько дней или недель и характеризуется отсроченным разрешением в ходе госпитализации. Сохранение значительно повышенных уровней мозговых натрийуретических пептидов (МНУП) несмотря на уменьшение клинических признаков застоя крови подтверждает диссоциацию между клиническим и гемодинамическим застоем [9].

Золотым стандартом оценки застойных явлений у больных с СН является катетеризация сердца с измерением давления в правом предсердии и давления заклинивания легочных капилляров. Последнее не должно превышать 16-18 мм рт. ст. при уровне систолического АД более 80 мм рт. ст. Однако широкое применение инвазивного метода в обычной клинической практике ограничено. Доступные методы физического и радиологического исследования по отдельности не дают точную оценку выраженности задержки жидкости. БИВА может быть альтернативой клиническим и лаборатор-

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

ТАБЛИЦА 1. Шкала градации застоя

Переменная	-1	0	1	2	3
Клиническая оценка					
Ортопноэ	-	Нет	Легкое	Умеренное	Тяжелое
Давление в яремной вене, см	<8, нет рефлюкса	-	8-10 или рефлюкс	11-15	>16
Гепатомегалия	Нет	Нет	Выступающий край	Умеренное увеличение	Увеличение до срединной линии
Отеки	-	Нет	1+	2+	3+/4+
Лабораторные параметры (пг/мл)					
BNP	-	<100	100-299	300-500	>500
NT pro-BNP	-	<400	400-1500	1500-3000	>3000
Динамические пробы					
Ортостатическая проба	Снижение САД или повышение ЧСС	Нет изменений САД или ЧСС	-	-	-
6-минутная ходьба, м	>400	300-400	200-300	100-200	<100
Маневр Вальсальвы	Нормальный ответ	-	Отсутствие “фазы выброса” (фазы 4)	Тип “квадратной волны”	-

Примечание: 15-20 баллов – тяжелая, 8-14 – умеренная, 1-7 – легкая степень застоя, ⩽1 - отсутствие задержки жидкости

но-функциональным параметрам, поскольку является быстрым, точным и неинвазивным методом оценки статуса гидратации пациентов с СН, а результаты исследования коррелируют с функциональным классом (ФК) СН и позволяют с высокой точностью установить причину одышки [10-13].

Целью исследования было изучение возможностей клинико-лабораторных методов и БИВА в диагностике субклинического застоя крови у пациентов с декомпенсацией СН.

Материал и методы

В исследование включали пациентов, экстренно госпитализированных в многопрофильный городской стационар с клиническими проявлениями декомпенсации СН. Пациенты удовлетворяли следующим критериям включения: 1) наличие симптомов СН; 2) III-IV ФК СН (по NYHA) с признаками декомпенсации; 3) систолическая и/или диастолическая дисфункция левого желудочка по данным эхокардиографии. Не включали пациентов с острым коронарным синдромом и терминальной стадией хронической почечной недостаточности, печеночной недостаточности, аутоиммунными и онкологическими заболеваниями. Все пациенты получали лечение согласно алгоритму ведения пациентов с декомпенсацией СН, основанному на российских и международных рекомендациях [14,15]. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом.

Статус гидратации оценивали по шкале градации/выраженности застоя (табл. 1) [1] и с помощью БИВА, который проводили всем пациентам в день поступления и при выписке, а также при ухудшении самочувствия и/или отрицательной динамике клинико-лабораторных показателей. Стабилизацию состояния оценивали на основании положительной динамики клинических и лабораторно-функциональных параметров и уменьшения выраженности гипергидратации по данным БИВА (нарастание величины активного и реактивного сопротивления, смещение точки импеданса Z выше эллипса, ограничивающего 50-й центиль).

БИВА основан на измерении импеданса Z всего тела или отдельных сегментов тела с использованием биоимпедансных анализаторов. Электрический импеданс Z биологических тканей имеет два компонента: активное R (субстрат – внеклеточная и внутриклеточная жидкости) и реактивное сопротивление Xc (субстрат – клеточные мембраны как диэлектрические перегородки между проводящими областями). БИВА проводили с использованием российского серийного биоимпедансного анализатора АВС-01 “Медасс”. Золотым стандартом оценки статуса гидратации у пациентов с СН является тетраполярная одночастотная (50 кГц) методика. Величина компонентов импеданса приводится в дальнейшем по росту. Результаты БИВА представляются графически в виде точки Z плоскости в координатах R/длина тела (Дт) и Xc/Дт и сопоставляются с популяционными данными, представленными в виде системы вложенных эллипсов рассеяния, ограничивающих 50-й, 75-й и 95-й центили распределения (рис. 1) [16]. В популяционных исследованиях у здоровых добровольцев и пациентов с нарушенной функцией почек установлено, что смещение/выпадение точки Z ниже эллипса, ограничивающего 50-й центиль, свидетельствует о гипергидратации. Смещение точки Z ниже 50-го центиля соответствует легкой степени гипергидратации, ниже 75-го – умеренной, ниже 95-го – тяжелой [17,18]. Метод БИВА валидирован у пациентов с заболеваниями почек, печени и сердца.

Первичной переменной интереса была частота выявления сохраняющегося субклинического застоя перед выпиской из стационара в популяции пациентов, госпитализированных с декомпенсацией СН.

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 8.0 для Windows. Количественные показатели представлены в виде M±SD. При сравнении средних значений использовали двусторонний t-критерий Стьюдента. Для сравнения частот признаков и качественных переменных использовали критерий χ^2. Оценку достоверности различий между

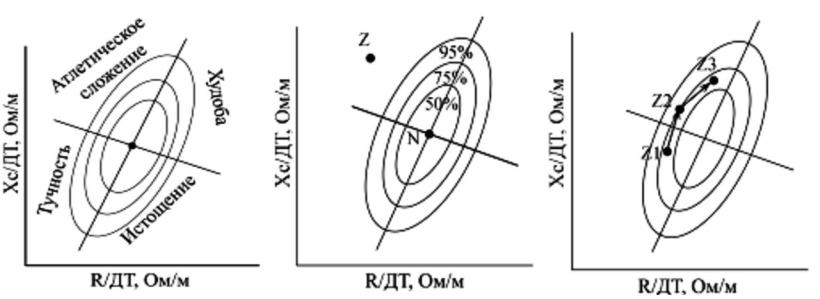

Рис. 1. Графическое представление методики и интерпретация результатов биоимпедансного векторного анализа

ТАБЛИЦА 2. Характеристика пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности (n=97)

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	39 (40,2)
Возраст, годы	68,4±10,4
Длительность СН, годы	3,5±1,9
Госпитализации по поводу СН за 12 мес, n (%)	38 (39,2)
СН IIБ стадии, n (%)	95 (98,0)
СН III/IV ФК, n (%)	43 (44,3)/54 (55,7)
Фракция выброса левого желудочка, %	43,8±11,8
АД, мм рт. ст.	149±20/85±9
ЧСС в минуту	93±16
$СКФ_{CKD-EPI}$, мл/мин/1,73 м^2	53,3±13,8

ТАБЛИЦА 3. Характеристики статуса гидратации пациентов с декомпенсацией сердечной недостаточности при поступлении (M±SD)

Показатель	Среднее значение
Клиническая оценка (баллы)	
Ортопноэ	2,5±0,5
Давление в яремной вене	1,3±0,6
Гепатомегалия	1,6±0,6
Отеки	2,4±0,6
Лабораторные параметры (баллы)	
NT pro-BNP	2,5±0,9
Динамические пробы (баллы)	
Ортостатическая проба	1,0±0,0
Тест с 6-минутной ходьбой	2,2±0,7
Сумма баллов при поступлении	15,7±2,5
Биоимпедансный векторный анализ (Ом/м)	
Активное сопротивление (R/h)	230,2±36,1
Реактивное сопротивление (Xc/h)	18,0±4,8

группами проводили при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. При непараметрическом распределении данных рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия средних величин и корреляционные связи считали достоверными при p<0,05.

Результаты

В исследование включено 97 пациентов (табл. 2) в возрасте от 37 до 87 лет. Длительность СН составила от 1 месяца до 12 лет. У 31 (32%) пациента выявлена СН с низкой (<40%) фракцией выброса левого желудочка. Средний уровень креатинина сыворотки составил при поступлении 121±42 мкмоль/л. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м^2 отмечено у 67 (68,3%) пациентов.

Все пациенты получали стандартную терапию СН, в том числе ингибиторы АПФ (88%), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (12%), β-адреноблокаторы (88%), антагонисты рецепторов к минералокортикоидам (68%) и диуретики (петлевые – 100%, тиазидные – 26%). 67% пациентов нуждались во внутривенном введении вазодилататоров, 23% – в инотропной поддержке.

При поступлении у всех пациентов определялись признаки гипергидратации от умеренной до тяжелой, при этом у большинства пациентов диагностирована тяжелая степень перегрузки объемом и по клиническим данным (у 84%), и по данным БИВА (у 95%) (табл. 3).

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде существенного уменьшения выраженности клинических проявлений недостаточности кровообращения, что подтверждалось уменьшением общего количества баллов по шкале градации застоя (рис. 2), данными БИВА в виде нарастания значений как активного R, так и реактивного Xc сопротивлений (рис. 3) и снижением массы тела (с 95,2±20,2 до 88,4±18,4 кг, p<0,05, разница – 6,7±4,3 кг).

Несмотря на положительную динамику и регресс клинических проявлений, у 64 пациентов по данным БИВА диагностирован сохраняющийся субклинический застой крови (1-я группа; рис. 4). Под субклиническим застоем понимали признаки гипергидратации (от легкой до тяжелой) при отсутствии клинических проявлений перегрузки объемом (0-1 балл по шкале градации застоя). У 33 пациентов отсутствие клинических проявлений гипергидратации подтверждалось признаками эуволемии по данным БИВА, что было расценено как компенсация СН (2-я группа).

Пациенты 1-й группы характеризовались более выраженной гипергидратацией по клинико-лабораторным данным при поступлении (табл. 4). Однако различий между двумя группами по исходным показателям БИВА и NT-proBNP не выявлено. На фоне проводимой терапии в обеих группах наблюдалось достоверное уменьшение признаков гипергидратации. При выписке

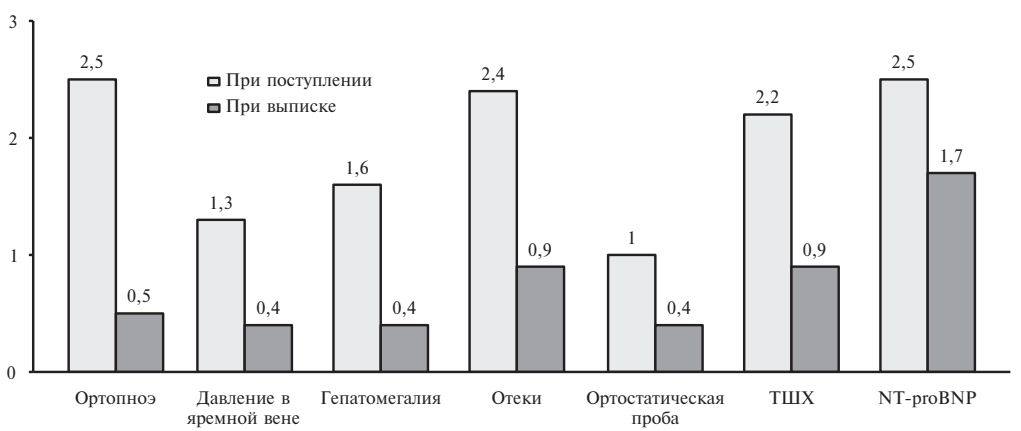

Рис. 2. Динамика статуса гидратации (баллы) по клиническим и лабораторно-функциональным параметрам (p<0,01 для всех сравнений). ТШХ - тест с 6-минутной ходьбой

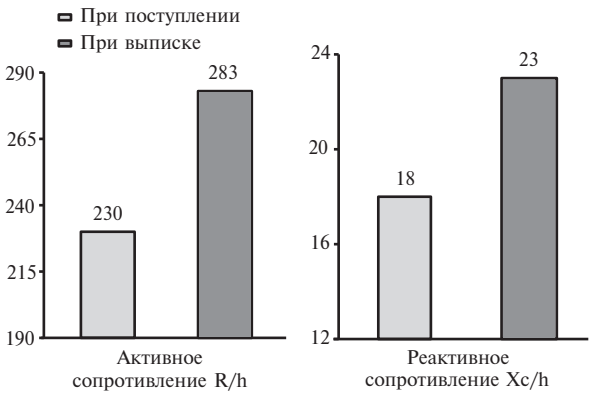

Рис. 3. Динамика параметров биоимпедансного векторного анализа (Ом/м). p<0,001 для всех сравнений

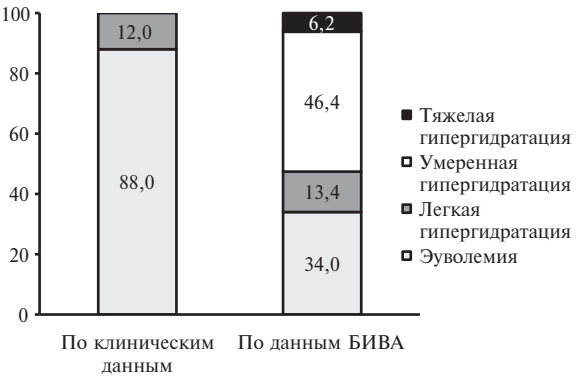

Рис. 4. Статус гидратации при выписке в зависимости от метода оценки

сохранялись различия между группами по параметрам шкалы оценки застоя, а также достигли статистической значимости различия по БИВА и NT-proBNP. Таким образом, у пациентов 1-й группы как при поступлении, так и при выписке имелись более выраженные признаки гидратации по клиническим, рентгенологическим данным и данным БИВА.

Пациенты двух групп были сопоставимыми по основным демографическим показателям. Однако у пациентов 1-й группы была ниже частота ИБС (p<0,001) и выше частота инсульта (p<0,05), рентгенологических признаков застоя по малому кругу кровообращения (p<0,001) и снижения фракции выброса левого желудочка <40% (p<0,001) (табл. 5). Пациенты 1-й группы реже получали терапию β-адреноблокаторами амбулаторно и в стационаре, при поступлении доза внутривенных диуретиков у них была выше, а длительность такой терапии больше. Кроме того, у пациентов 1-й группы была меньше длительность госпитализации (11,3±2,0 и 17,4±3,3 дней, соответственно; p<0,001).

Предикторами сохранения субклинического застоя крови были уровень NT-proBNP >1337 пг/мл (отношение шансов 6,0; 95% доверительный интервал 2,1-7,3), фракция выброса левого желудочка <40% (5,2; 1,4-19,1), рентгенологические признаки застоя крови (4,3; 1,8-10,8), доза фуросемида при поступлении >90 мг/сут (3,1; 1,2-7,9).

Обсуждение

Застой крови является основной причиной госпитализаций пациентов с СН, а его сохранение при выписке ассоциировано с более высокой смертностью и большей частотой регоспитализаций. Тщательное физическое исследование остается краеугольным камнем в оценке выраженности застоя крови у пациентов с СН. Однако большинство пациентов с СН выписываются с сохраняющимися признаками гипергидратации. В нашем исследовании к моменту выписки из стационара признаки субклинического застоя крови по данным БИВА отмечены у 66% пациентов, несмотря на регресс клинических проявлений.

Параметры гидратации, оцененные методом БИВА, при госпитализации и при выписке пациентов, а также динамика выраженности застоя крови позволяют предсказать прогноз пациентов с СН. А при добавлении к клиническим признакам параметров БИВА существенно возрастает предсказывающая мощность (AUC 0,97, p<0,0001) [19]. У всех пациентов в нашем исследовании на фоне проводимой терапии продемонстрировано улучшение состояния в виде уменьшения выраженности застоя крови, что подтверждалось нарастанием активного R/h и реактивного Xc/h сопротивления в сочетании со смещением вектора импеданса в сторону эуволемии. Эти данные подтверждают значение БИВА

ТАБЛИЦА 4. Статус гидратации при поступлении и выписке в двух группах

	1-я группа (n=64)			2-я группа (n=33)		
	Поступление	Выписка	p	Поступление	Выписка	p
R/h, Ом/м	228±36	275±43	0,001	233±34	299±39*	0,001
Xc/h, Ом/м	17±4	21±5	0,001	19±5	25±5*	0,001
Ортопноэ, баллы	2,70±0,46	0,59±0,50	0,028	2,21±0,42***	0,33±0,48**	0,001
Давление в яремной вене, баллы	1,47±0,59	0,47±0,50	0,001	1,09±0,52***	0,24±0,44**	0,001
Гепатомегалия, баллы	1,56±0,61	0,47±0,59	0,029	1,70±0,47	0,45±0,51	0,016
Отеки, баллы	2,53±0,56	1,03±0,56	0,012	2,03±0,59***	0,61±0,70***	0,037
Ортостатическая проба, баллы	0,71±0,40	0,52±0,50	0,803	0,5±0,4	0,24±0,44**	0,009
ТШХ, баллы	2,34±0,67	1,06±0,66	0,025	1,85±0,6***	0,55±0,67**	0,093
NT-proBNP, баллы	2,6±0,6	1,6±0,8	0,001	2,3±0,8	0,62±0,31***	0,001
Сумма баллов	16,2±1,8	0,8±2,0	0,001	11,4±3,3***	0,5±1,8***	0,001

Примечание: *p <0,05, **p <0,01, ***p <0,001 - достоверность различий по сравнению с соответствующим показателем в 1-й группе; P - достоверность различий данных при поступлении и выписке внутри групп

ТАБЛИЦА 5. Сравнительная характеристика пациентов

	1-я группа (n=64)	2-я группа (n=33)
ИБС, n (%)	45 (70)	31 (94)**
Инсульт, n (%)	19 (30)	4 (12)*
Количество госпитализаций в год	1,4±0,6	1,7±0,6*
Рентгенологические признаки застоя, n (%)	42 (66)	10 (30)**
Фракция выброса, %	40,9±12,1	49,5±9,1**
Фракция выброса ⩽40%, n (%)	22 (35)	3 (9)**
Бета-адреноблокаторы, n (%)		
Амбулаторно	35 (55)	27 (82)**
В стационаре	55 (86)	33 (100)*
Доза фуросемида при поступлении, в/в	96,3±33,6	77,0±25,5**
Длительность введения фуросемида, дни	5,6±2,1	4,3±1,6**

Примечание: *p<0,05, **p<0,001

в мониторировании статуса гидратации при СН, которое позволяет своевременно выявить пациентов с сохраняющимся субклиническим застоем крови.

В исследовании S. Di Somma и соавт. показано преимущество сочетанного применения БИВА и МНУП. Количественная оценка выраженности застоя крови с помощью БИВА у пациентов с острой СН в отделении неотложной терапии существенно повышала диагностическую и прогностическую (30 дней) мощность МНУП, особенно при его значениях в “серой” зоне (100-400 пг/мл) [20]. Аналогичные результаты получены в исследовании у 300 пациентов с декомпенсацией СН: ведение пациентов под контролем БИВА и МНУП ассоциировалось с меньшей частотой неблагоприятных исходов после выписки вне зависимости от других прогностических факторов [21].

В нашем исследовании в группе пациентов с субклиническим застоем отмечено менее выраженное снижение NT-proBNP в ходе госпитализации, несмотря на выраженное уменьшение клинических проявлений перегрузки объемом. Указанные различия укладываются в концепцию диссоциации между клиническим и гемодинамическим застоем крови [1,19].

Заключение

Использование БИВА, особенно в сочетании с МНУП, позволяет улучшить диагностику СН, своевременно выявить сохраняющийся субклинический застой крови и, соответственно, оптимизировать терапию и снизить частоту повторных госпитализаций по поводу СН.

1. Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. Eur J Heart Fail 2010;12:423–33.
2. Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, et al. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. Circulation 2005;112:3958–68.
3. Filippatos G, Zannad F. An introduction to acute heart failure syndromes: definition and classification. Heart Fail Rev 2007;12:87–90.
4. Cleland J, Swedberg K, Follath F, et al. The EuroHeart Failure survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J 2003;24:442–63.
5. Maggioni AP, Orso F, Calabria S, et al. The real-world evidence of heart failure: findings from 41 413 patients of the ARNO database. Eur J Heart Fail 2016; 18:402–10.
6. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Am Heart J 2005;149:209-16.
7. Androne AS, Hryniewicz K, Hudaihed A, et al. Relation of unrecognized hypervolemia in chronic heart failure to clinical status, hemodynamics, and patient outcomes. Am J Cardiol 2004;93:1254–9.
8. Ronco C, Bellomo R, McCullough P. Cardiorenal syndromes in critical care. Contrib Nephrol, Basel, Karger, 2010; 165.
9. Gheorghiade M, Filippatos G, De Luca L^ et al. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. Am J Med 2006;119(12 Suppl 1):S3–10.
10. Ronco C. et al. Contrib Nephrol. Basel, Karger, 2010;164:128–42.
11. Parrinello G, Paterna S et al. The usefulness of bioelectrical impedance analysis in differentiating dyspnea due to decompensated heart failure. J Card. Fail 2008;14:676-86.
12. Klimenko A, Villevalde S, Kobalava Z. Prognostic value of bioimpedance vector analysis versus clinical characteristics in patients with acute decompensation of heart failure. Eur J Heart Failure 2014:16 (Suppl 2):262
13. Клименко А.С., Виллевальде С.В., Ефремовцева М.А. и др. Роль биоимпедансного векторного анализа в оценке статуса гидратации у пациентов с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности и кардиоренальный синдромом. Сборник тезисов Пленума Правления Научного общества нефрологов России. Ульяновск: УлГУ, 2012:74-5.
14. 2016 ESC Guideliines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2016;doi:10.1002/ejhf.592.
15. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность 2013;14(7):379-472.
16. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009, 392 с.
17. Piccoli A, Nigrelli S, Caberlotto A, et al. Bivariate normal values of the bioelectrical impedance vector in adult and elderly populations. Am J Clin Nutr 1995;61:269-70.
18. Piccoli A, Rossi B, Pillon L, et al. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: The RXc graph. Kidney Int 1994;46:534-9.
19. Santarelli S, Russo V, Lalle I, et al. Prognostic value of decreased peripheral congestion detected by Bioelectrical Impedance Vector Analysis (BIVA) in patients hospitalized for acute heart failure: BIVA prognostic value in acute heart failure. Eur Heart J: Acute Cardiovasc Care 2016; DOI 10.1177/2048872616641281.
20. Di Somma S, Lalle I, Magrini L, et al. Additive diagnostic and prognostic value of Bioelectrical Impedance Vector Analysis to brain natriuretic peptide ‘grey zone’ in patients with acute heart failure in the emergency department. Eur Heart J: Acute Cardiovasc Care 2014;3(2):167-75.
21. Valle R, Aspormonte N, Milani L, et al. Optimizing fluid management in patients with acute decompensated heart failure (ADHF): the emerging role of combined measurement of body hydration status and brain natriuretic peptide (BNP) levels. Heart Fail Rev 2011;16(6):519-29.

Bioimpedance vector analysis for detecting subclinical congestion in patients with decompensated heart failure

B.M. Mamatov, S.V. Villevalde, A.S. Klimenko, Z.D. Kobalava

Aim. To evaluate the role of clinical and laboratory methods and bioimpedance vector analysis (BIVA) in assessing subclinical congestion in patients with decompensated heart failure.

Material and methods. We assessed hydration status using a congestion score and BIVA on admission and discharge in 97 patients (40.2% male, mean age 68.4±10.4 years) hospitalized with decompensated heart failure.

Results. On admission, 84% and 95% of patients had severe degree of hydration according to the congestion score and BIVA, respectively. On discharge, according to the congestion score there were no signs of overhydration (0-1 points) in 88% of patients. However, BIVA showed mild to severe hyperhydration in 66% of patients. The following factors predicted subclinical congestion after treatment: NT-proBNP >1337 pg/ml on admission (odds ratio [OR] 6.010), LV EF <40% (OR 5.238), radiographic signs of congestion on admission (OR 4.391), intravenous furosemide dose >90 mg/day (OR 3.125).

Conclusion. At discharge from the hospital, BIVA showed the subclinical signs of congestion in two thirds of patients admitted with decompensated heart failure, despite the regression of clinical manifestations.

Key words. *Decompensated heart failure, subclinical congestion, bioimpedance vector analysis.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (5), 45-49.

Оценка безопасности и эффективности генно-инженерных биологических препаратов при ревматических заболеваниях

А.В. Елонаков[1], М.В. Соколова[2], Л.В. Иваницкий[1], Д.Б. Курятников[1], Е.С. Бодылева[1], Т.Я. Селезнева[1]

[1]ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, [2]МГУ имени М.В. Ломоносова

Цель. Проанализировать 6-летний опыт применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у пациентов с различными ревматическими заболеваниями, в том числе причины и частоту смены и безопасность препаратов.

Материал и методы. Проведено ретроспективное открытое когортное исследование. Включали пациентов, находившихся на терапии ГИБП и регулярно посещавших ревматологический кабинет в течение более 6 месяцев в период с 1 сентября 2009 года по 1 ноября 2015 года, вне зависимости от диагноза или получаемого ГИБП.

Результаты. В исследование включены 159 пациентов (89 женщин и 70 мужчин; медиана возраста — 46 лет; медиана длительности заболевания — 12 лет) с анкилозирующим спондилитом (n=83), ревматоидным артритом (n=58), псориатическим артритом (n=15), системной красной волчанкой (n=2), артериитом Такаясу (n=1). Пациенты получали инфликсимаб (ИНФ) (n=63), адалимумаб (АДА) (n=42), этанерцепт (ЭТЦ) (n=18), ритуксимаб (РТМ) (n=16), абатацепт (n=7), голимумаб (n=6), тоцилизумаб (n=3), белимумаб (n=2), цертолизумаб пегол (n=2). У 44 (27,7%) пациентов пришлось заменить ГИБП, в том числе из-за неэффективности у 22 или нежелательных явлений (НЯ) у 8. Чаще всего из-за неэффективности заменяли ЭТЦ (14,8%) и ИНФ (14,0%). Частота НЯ составила 8,84 на 100 пациенто-лет (ИНФ — 10,11; РТМ — 8,18; АДА — 6,14 и ЭТЦ — 5,34). При лечении ИНФ зарегистрировали 10 случаев туберкулеза, при использовании других ГИБП — не более 1 случая. Инфузионные реакции чаще встречались при применении РТМ (43,8%; $p<0,01$).

Заключение. Примерно у трети пациентов с ревматическими заболеваниями приходилось заменять ГИБП, чаще — из-за утраты неэффективности и реже — из-за НЯ.

Ключевые слова. *ГИБП, ревматические заболевания, инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, ритуксимаб.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (5), 50-53.

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в последние годы все шире применяются в ревматологии, дополняя традиционную базисную терапию. Чаще всего используются ингибиторы фактора некроза опухоли α (ФНО), которые включают в себя инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), цертолизумаб пегол (ЦТЗ), этанерцепт (ЭТЦ) и голимумаб (ГЛМ). К препаратам с другими механизмами действия относятся тоцилизумаб (ТЦЗ) — моноклональное антитело, блокирующее рецепторы интерлейкина (ИЛ)-6; абатацепт (АБЦ), ингибирующий взаимодействие Т-лимфоцитов с антигенпрезентирующими клетками; ритуксимаб (РТМ) — моноклональное антитело к CD-20 В-лимфоцитам; белимумаб, который ингибирует факторы, стимулирующие В-лимфоциты (BLyS или BAFF). ГИБП действуют на разные звенья иммунитета и отличаются по эффективности и профилю безопасности [1].

Целью исследования был анализ 6-летнего опыта применения ГИБП у пациентов с различными ревматическими препаратами, в том числе причин и частоты смены и безопасности препаратов.

Материал и методы

Проведено ретроспективное открытое когортное исследование, в которое включали всех пациентов, находившихся на терапии ГИБП и регулярно посещавших ревматологический кабинет в течение более 6 лет в период с 1 сентября 2009 года по 1 ноября 2015 года. Пациентов набирали последовательно независимо от диагноза и назначенного ГИБП. При анализе безопасности учитывали инфекции (реактивация латентного туберкулеза [ТБ] либо активный ТБ, активная герпетическая инфекция, кандидоз, инфекция мочевыводящих путей, острые респираторные заболевания [ОРЗ] 1 раз в месяц и чаще и другие), повышение активности аминотрансфераз и нефропатию, развившуюся на фоне терапии ГИБП при отсутствии других возможных причин поражения почек. ТБ инфекцию диагностировали, если пациентам проводились стационарное лечение или превентивные курсы противотуберкулезной терапии. Учитывали лишь НЯ, отмечавшиеся при первом применении ГИБП. Частоту НЯ рассчитывали на 100 пациенто-лет.

Результаты

В исследование были включены 159 пациентов, в том числе 89 женщин и 70 мужчин. Медиана возраста составила 46 лет (от 19 до 78 лет), медиана длительности заболевания (к моменту сбора информации о результатах лечения или окончания терапии ГИБП) — 12 лет (от 1 до 34 лет). Большинство пациентов страдали анкилозирующим спондилитом (n=83) или ревматоидным артритом (n=58), реже — псориатическим артритом (n=15), системной красной волчанкой (n=2) и артериитом

Адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2

ТАБЛИЦА 1. НЯ при применении ГИБП

	Число случаев	Частота (на 100 пациенто-лет)
ТБ	12	2,95
Герпесвирусная инфекция	8	1,96
Пневмония	5	1,23
Частые ОРЗ	4	1,00
Повышение уровня аминотрансфераз	4	1,00
Папилломавирусная инфекция	1	0,24
Кандидоз пищевода	1	0,24
Инфекция мочевыводящих путей	1	0,24

Такаясу (n=1). Основными ГИБП первой линии были ингибиторы ФНО, в том числе ИНФ (n=63), АДА (n=42) и ЭТЦ (n=18), а также РТМ (n=16). Значительно реже лечение начинали с АБЦ (n=7), ГЛМ (n=6), ТЦЗ (n=3), белимумаба (n=2) или ЦТЗ (n=2).

У 44 (27,7%) пациентов производилась смена ГИБП, в том числе у 13 – по крайней мере два раза. В целом зарегистрировали 61 случай смены ГИБП. Причинами в 22 (36,0%) случаях была утрата эффективности, в 8 (13,1%) – НЯ или инфузионные реакции (ИР), в остальных – немедицинские факторы (отсутствие препарата, организационные причины, неудовлетворительный венозный доступ).

Общая длительность наблюдения составила 407,46 пациенто-лет, а частота НЯ – 8,59 на 100 пациенто-лет. Медиана срока возникновения НЯ после начала терапии ГИБП равнялась 12 мес. Всего зарегистрировано 36 НЯ. Чаще всего развивались различные инфекционные осложнения, в том числе ТБ (табл. 1). Случаев нефропатии не зарегистрировали.

Инфликсимаб. У 63 пациентов лечение ГИБП было начато с ИНФ. Еще у 8 пациентов ИНФ применяли как второй или третий препарат (табл. 2). В 19 (26,8%) случаях потребовалась смена ИНФ, в том числе из-за неэффективности у 10 пациентов и из-за НЯ у 3. Частота НЯ при лечении ИНФ составила 10,11 на 100 пациенто-лет. Всего было зарегистрировано 18 НЯ, в том числе 7 случаев латентного ТБ и 3 случая активного ТБ (инфильтративный ТБ у 1 пациента и диссеминированный ТБ у 2; один из них умер). Другие НЯ включали в себя инфекцию мочевыводящих путей (1), папилломавирусную инфекцию (1), герпесвирусную инфекцию (2), пневмонию (1) и частые ОРЗ (1), а также повышение активности аминотрансфераз (2). ИР при применении ИНФ развивались в 6 (8,5%) случаях и проявлялись кожным зудом, одышкой, гиперемией лица, урежением пульса, снижением АД, обострением бронхиальной астмы, ознобом.

Адалимумаб. АДА применялся у 41 пациента как первый ГИБП, а у 21 – как второй или третий. Необходимость смены АДА возникла у 10 (16%) больных, в том числе из-за неэффективности у 6 и из-за НЯ в сочетании с неэффективностью у 1. Частота НЯ составила 6,14 на 100 пациенто-лет. Всего было отмечено 7 НЯ (у одного пациента – два НЯ), в том числе латентный ТБ (1), герпесвирусная инфекция (3), цитомегаловирусный острый диссеминированный энцефалит (1), пневмония (2) и частые ОРЗ (1). ИР при применении АДА развивались у 4 (6,45%) пациентов и проявлялись повышением АД, болью в пальцах, выделениями из глаз, кожным зудом и покраснением в месте инъекции.

Этанерцепт. ЭТЦ применялся у 19 пациентов как первый ГИБП, у 8 – как второй или третий. Зарегистрировано 17 (63,0%) случаев замены ЭТЦ, однако только в 4 из них модификация терапии ГИБП была связана с неэффективностью препарата, в то время как в остальных случаях ЭТЦ был заменен по немедицинским причинам. Частота НЯ составила 5,34 на 100 пациенто-лет. НЯ включали в себя ТВ (1), герпесвирусную инфекцию (1) и кандидоз пищевода (1). Последний развился у пациента, который до ЭТЦ последовательно получал два других ГИБП. Ни одной ИР отмечено не было.

Ритуксимаб. РТМ применяли у 16 больных как первый ГИБП и у 1 – как второй препарат. Замена РТМ потребовалась 2 (11,8%) пациентам, в том числе из-за ИР у 1 и из-за неэффективности у 1. Частота НЯ составила 8,18 на 100 пациенто-лет. Зарегистрировано 4 НЯ, в том числе латентный ТВ (1), тяжелая пневмония с летальным исходом (1), активная герпесвирусная инфекция (1) и частые ОРЗ (1). У 7 (43,8%) пациентов развивались ИР в виде гиперемии лица, першения в горле, жжения глаз, зуда ушных раковин. Однако тяжелых аллергических реакций с изменением АД или тяжелой одышкой отмечено не было.

Другие ГИБП. У 7 пациентов в качестве первого ГИБП применяли АБЦ. У 2 (28,6%) пациентов он был заменен, в том числе у 1 – из-за неэффективности. У 1 пациента развилась герпесвирусная инфекция. Частота НЯ составила 8,67 на 100 пациенто-лет. Аллергических реакций на препарат не было.

ТЦЗ применялся у 3 пациентов как первый ГИБП и

ТАБЛИЦА 2. Результаты применения различных ГИБП

ГИБП	Пациенты, получавшие препарат как первый ГИБП+как второй	Частота замены ГИБП, % (всего/из-за неэффективности)	Длит. наблюдения (пациенто-лет)	Число НЯ	Частота НЯ на 100 пациенто-лет	ИР, n (%)
ИНФ	63+8 (71)	26,8/14,0	178,02	19	10,11	6 (8,5)
АДА	41+21 (62)	16,0/9,7	97,77	7	6,14	4 (6,5)
ЭТЦ	19+8 (27)	63,0/14,8	37,47	2	5,34	0
РТМ	16+1 (17)	11,8/5,9	48,88	4	8,18	7 (43,8)
АБЦ	7+3 (10)	20,0/10,0	11,53	1	8,67	0
ТЦЗ	3+6 (9)	22,2/22,2	7,22	2	27,7	1 (11,1)
ГЛМ	6	66,7/0,0	11,92	0	0	0

у 6 пациентов – как ГИБП второй линии. У 2 пациентов ТЦЗ был заменен из-за неэффективности, у 2 пациентов наблюдались НЯ (пневмония и повышение активности аминотрансфераз), у 1 – ИР. У 1 пациентки через 5 лет после начала лечения ТЦЗ был диагностирован рак молочной железы. Шесть пациентов получали ГЛМ. Ни одного НЯ или случая замены препарата из-за неэффективности не было.

Частота НЯ при применении всех ингибиторов ФНО составила 8,62 на 100 пациенто-лет (27 НЯ; 313,26 пациенто-лет наблюдения).

Обсуждение

ГИБП характеризуются высокой эффективностью в лечении ревматических заболеваний, однако могут вызывать инфекционные и другие осложнения. В нашем исследовании по крайней мере одно НЯ при лечении ГИБП было зарегистрировано у 22% пациентов, что согласуется с данными других авторов [2,3]. В целом частота НЯ при применении ГИБП составила 8,84 на 100 пациенто-лет. Частота выявления и характер НЯ зависят от объема и кратности обследований, приверженности пациентов и других факторов. Многие контролируемые клинические исследования и их метаанализы свидетельствуют о более высокой частоте НЯ в целом и инфекционных осложнений в частности при использовании ГИБП по сравнению с таковой при лечении стандартными базисными противовоспалительными препаратами [2,4,5]. Лечение ИНФ и ЭТЦ чаще всего ассоциируются с развитием серьезных НЯ [4,6-8]. При анализе базы данных Global Individual Case Safety Report Всемирной организации здравоохранения было выявлено, что около 41% всех извещений о НЯ при лечении ГИБП приходится на ЭТЦ, ИНФ и АДА [9]. E. Salt и соавт. у 30772 пациентов, получавших ингибиторы ФНО, зарегистрировали 183 случая микобактериальной инфекции, бластомикоза, кокцидиомикоза, ТБ, грибковой и других оппортунистических инфекций. Двадцать пять пациентов были исключены из анализа, так как они страдали онкологическими заболеваниями. Остальные 158 пациентов получали АДА, ЭТЦ, ИНФ или ЦТЗ [10]. В нашем исследовании частота НЯ также была самой высокой при лечении ИНФ (10,11 на 100 пациенто-лет). В то же время частота НЯ при применении РТМ и АБЦ (8,18 и 8,67 на 100 пациенто-лет, соответственно) была выше, чем при лечении ЭТЦ и АДА (5,34 и 6,14 на 100 пациенто-лет), хотя разница не достигла статистической значимости. В литературе отмечается относительная безопасность РТМ по сравнению с другими ГИБП [8,11]. В ряде исследований отмечена сопоставимая частота серьезных НЯ, в том числе инфекционных, в группах РТМ и плацебо [12,13]. A. Mekinian и соавт., применявшие РТМ у 15 пациентов с артериитом Такаясу, зарегистрировали 3 НЯ (ТБ, инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр, тяжелая бактериальная инфекция), что согласуется с результатами нашего исследования (4 НЯ у 16 пациентов, получавших РТМ) [11].

ТБ при лечении ГИБП, особенно ингибиторами ФНО, встречается чаще (от 12 до 35 случаев на 100 пациенто-лет), чем при лечении другими базисными средствами [5]. В нашем исследовании ТБ был самым частым НЯ (2,95 на 100 пациенто-лет). В литературе сообщается о повышенной частоте ТБ при применении ИНФ и АДА по сравнению с таковой при лечении ЭТЦ [8,14-16]. Например, в исследовании K. Winthrop и соавт. частота ТБ составила 1% при лечении ИНФ, 0,6% – АДА и 0% – ЭТЦ [15]. Некоторые авторы отмечают, что ТВ при лечении ИНФ встречается даже чаще, чем другие инфекции [14]. В нашем исследовании 10 из 19 НЯ при применении ИНФ были представлены ТБ, в том числе активным у 3 пациентов.

R. Sakai и соавт. наблюдали более высокую частоту НЯ, в том числе инфекционных осложнений, при лечении ТЦЗ по сравнению с таковой при применении ингибиторов ФНО (21,36 и 14,32 на 100 пациенто-лет, соответственно) [17]. Мы также наблюдали более высокую частоту НЯ при применении ТЦЗ (27,7 на 100 пациенто-лет), чем при терапии ингибиторами ФНО (8,62 на 100 пациенто-лет), хотя разница была недостоверной.

Также имеются сведения об увеличении частоты герпесвирусной инфекции при лечении ГИБП, однако она сопоставимая при назначении различных ГИБП, а в большинстве исследований была сходной с таковой при применении базисных противовоспалительных препаратов [5,18]. В исследовании H. Yun и соавт. частота герпесвирусной инфекции при лечении всеми ГИБП составила 1,97 на 100 пациенто-лет [18], а в нашем исследовании – 1,96 на 100 пациенто-лет. Следует отметить, что герпесвирусные инфекции были вторым по частоте НЯ.

ИР при применении РТМ встречались чаще (почти у 50% пациентов), чем при введении других ГИБП, в частности ИНФ и ЭТЦ ($p<0,01$), о чем сообщают и другие авторы [13].

В нашем исследовании не было зарегистрировано ни одного НЯ при лечении ГЛМ, однако количество пациентов, получавших этот препарат, было небольшим, что не позволяет четко судить о его безопасности.

Мы также проанализировали причины смены ГИБП. Модифицировать терапию пришлось у 27,7% пациентов. Примерно в трети случаев ГИБП заменяли в связи с утратой эффекта, а в трети – по немедицинским причинам. Утрата эффективности первого ГИБП была отмечена в 11,3% случаев. В литературе частота смены ГИБП варьируется от 7,8% до 12% [19,20]. В исследовании B. Meissner и соавт. около 50% случаев смены ГИБП были связаны с неэффективностью. В этом исследовании чаще всего необходимость замены ГИБП возникала при применении АДА (9,5%), ЭТЦ (9,0%) и ИНФ (5,5%), реже всего – при терапии АБЦ (2,1%) [20]. D. Nicholls и соавт. сообщают о высокой частоте отмены ЭТЦ из-за неэффективности, но не ИНФ [21]. В нашем исследовании реже всего приходилось заменять АБЦ и РТМ, а чаще всего – ЭТЦ и ИНФ.

Заключение

В последние годы наблюдается прорыв в лечении ревматических заболеваний, прежде всего за счет ГИБП. Чаще всего их назначают пациентам, не отвечающим на терапию стандартными базисными препаратами. Более половины пациентов, получавших ГИБП в нашем исследовании, составили больные анкилозирующим спондилитом. Это может быть связано с тем, что они хуже отвечают на стандартное лечение и позднее обращаются к ревматологам. Примерно у трети пациентов со временем эффект ГИБП утрачивался, что требовало их замены. Основными НЯ при лечении ГИБП были инфекционные осложнения, в том числе латентный и активный ТВ. В связи с этим требуется четкий контроль проводимого лечения в соответствии с рекомендациями по мониторингу пациентов, находящихся на терапии ГИБП. Дальнейшие исследования позволят в будущем более направленно подбирать терапию с учетом индивидуальных особенностей пациента и течения заболевания, что позволит избегать замены препаратов и НЯ.

1. Smolen JS, Landewé 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(3):492-509.
2. Machado-Alba JE, Ruiz AF, Machado-Duque ME. Adverse drug reactions associated with the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. Rev Panam Salud Publica 2014;36(6):396-401.
3. Мухин Н.А., Новиков П.И., Моисеев С.В. и др. Оценка краткосрочной эффективности и безопасности биологических препаратов при различных ревматических заболеваниях — опыт многопрофильного терапевтического стационара. Научно-практическая ревматология 2013;51(2):138-44.
4. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database Syst Rev 2011;(2):CD008794.
5. Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2014;73(3):529-35.
6. Mendes D, Alves C, Batel Marques F. Safety of biologics approved for treating rheumatoid arthritis: analysis of spontaneous reports of adverse events. Clin Rheumatol 2013;32(8):1207-214.
7. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998–2005. Arch Intern Med 2007;167(16):1752-9.
8. Boyman O, Comte D, Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management. Nat Rev Rheumatol 2014;10(10):612-27.
9. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Meyboom RH, et al. Mapping the safety profile of biologicals: a disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database, VigiBase. Drug Saf 2010 ;33(10):865-78.
10. Salt E, Wiggins AT, Rayens MK, et al. Risk factors for targeted fungal and mycobacterial infections in patients taking tumor necrosis factor inhibitors. Arthritis Rheumatol 2016;68(3):597-603
11. Mekinian A, Néel A, Sibilia J, et al. Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study. Rheumatology (Oxford) 2012;51(5):882-6.
12. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. Arthritis Rheum 2012;64(4):1215-1226.
13. Souza FB, Porfírio GJ, Andriolo BN, et al. Rituximab effectiveness and safety for treating primary Sjögren's syndrome (pSS): Systematic review and meta-analysis. PLoS One 2016;11(3):e0150749.
14. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α-neutralizing agent. N Engl J Med 2001;345(15):1098-104.
15. Winthrop KL, Siegel JN, Jereb J, et al. Tuberculosis associated with therapy against tumor necrosis factor α. Arthritis Rheum 2005t;52(10):2968-74.
16. Curtis JR, Xie F, Chen L, et al. The comparative risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients starting or switching biological agents. Ann Rheum Dis 2011;70(8):1401-6.
17. Sakai R, Cho SK, Nanki T, et al. Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry. Arthritis Res Ther 2015;17(1):74.
18. Yun H, Xie F, Delzell E, et al. Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy. Arthritis Care Res (Hoboken) 2015;67(5):731-6.
19. Rashid N, Lin AT, Aranda GJr, et al. Rates, factors, reasons, and economic impact associated with switching in rheumatoid arthritis patients newly initiated on biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in an integrated healthcare system. J Med Econ 2016 Feb 8:1-8. [Epub ahead of print].
20. Meissner B, Trivedi D, You M, et al. Switching of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis in a real world setting. J Med Econ 2014;17(4):259-65.
21. Nicholls D, Zochling J, Boers A, et al. A retrospective chart review of the use of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in Australian rheumatology practice. Int J Rheum Dis 2014;17(7):755-761.

Efficacy and safety of biologic agents in rheumatic diseases

A.V. Elonakov, M.V. Sokolova, L.V. Ivanitsky, D.B. Kuryatnikov, E.S. Bodyleva, T.Ya. Selezneva

Objective. To evaluate the reasons for and the frequency of biologic agents switch and safety of biologic treatment in patients with different rheumatic diseases in a retrospective open label cohort study.

Material and methods. We recrutied consecutive patients who were treated with any biologic agent and were followed for at least 6 months, regardless of the diagnosis or treatment.

Results. One hundred fifty nine patients (89 female and 70 male; median age 46 years; median duration of the disease 12 years) with ankylosing spondylitis (n=83), rheumatoid arthritis (n=58), psoriatic arthritis (n=15), systemic lupus erythematosus (n=2), Takayasu's arteritis (n=1) were included. They were treated with infliximab (INF) (n=63), adalimumab (ADA) (n=42), etanercept (ETC) (n=18), rituximab (RTM) (n=16), abatacept (n=7), golimumab (n=6), tocilizumab (n=3), belimumab (n=2), and certolizumab pegol (n=2). Forty four patients (27.7%) required switch of biologic agent as a result of loss of response (n=22), adverse events or infusion reactions (n=8) or for other reasons. The frequency of switch was higher in patients who were treated with ETC (14.8%) and INF (14.0%). In total, the incidence of adverse events was 8.59 per 100 patient years. Treatment with INF and RTM was associated with a higher incidence of adverse events compared with ADA and ETC. However, the difference did not reach statistical significance. Ten patients developed tuberculosis during the treatment with INF. Infusion reactions were most common during treatment with RTM (43.8%; P<0.01).

Conclusions. Approximately one third of patients with rheumatic diseases required a biologic switch due to a loss of response, adverse events or for other reasons.

Key words. *Biologic agents, rheumatic diseases, infliximab, adalimumab, etanercept, rituximab, ankylosing spondylitis.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (5), 50-53.

Клинические особенности цереброваскулярной патологии при *ph*-негативных миелопролиферативых заболеваниях

М.М. Танашян[1], П.И. Кузнецова[1], И.Н. Суборцева[2], А.Л. Меликян[2]

[1]ФГБНУ Научный центр неврологии, [2]ФГБУ Гематологический научный центр

Цель. Оценить клинические особенности течения цереброваскулярной патологии у больных с *ph*-негативными миелопролиферативными заболеваниями (МПЗ).

Материал и методы. В исследование были включены 96 пациентов с МПЗ (средний возраст 56 лет [35,0; 58,5]), которых разделили на три группы: 36 пациентов с эссенциальной тромбоцитемией, 38 — с истинной полицитемией и 22 — с первичным миелофиброзом. Пациентам проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, МР-ангиографию, дуплексное сканирование магистральных артерий головы.

Результаты. Одним из самых частых неврологических симптомов МПЗ была головная боль, зачастую предшествующая постановке основного диагноза. В большинстве случаев головная боль ассоциировалась с очаговыми изменениями сосудистого генеза по данным МРТ. Особенностями течения острого нарушения мозгового кровообращения на фоне тромботической окклюзии магистральных артерий головы было их флюктуирующее течение. Обращает на себя внимание молодой возраст пациентов перенесших инсульт, что обусловливает необходимость исследования анализа крови при неясном генезе нарушения кровообращения.

Заключение. Головная боль может быть одним из первых неврологических проявлений МПЗ, а также предшествовать развернутой картине дисциркуляторной энцефалопатии.

Ключевые слова. *Цереброваскулярные болезни, инсульт, гемореологическая микрооккклюзия, миелопролиферативные заболевания, сосудистая стенка, головная боль, инсульт в молодом возрасте.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (5), 54-57

Цереброваскулярная патология является глобальной проблемой современного здравоохранения [1]. Доля летальных исходов при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения достигает 11-13% [2], что делает их второй по распространенности причиной смерти в мире [3]. Высокие показатели инвалидизации и смертности обусловливает актуальность изучения различных аспектов этиологии, развития и прогрессирования сосудистой патологии головного мозга.

Важнейшим механизмом развития острых и хронических форм цереброваскулярной патологии является нарушение реологических свойств крови [4], которые могут возникать при изменении количественных и качественных характеристик крови. Одна из возможных причин гемореологических расстройств — увеличение количества форменных элементов за счет избыточной пролиферации одной или более клеточной линии миелопоэза при миелопролиферативных заболеваниях (МПЗ) [5]. Этот термин был предложен в 1951 году Уильямом Дамешек [6]. Наиболее известным МПЗ является истинная полицитемия (болезнь Вакеза или эритремия), впервые описанная Вакезом (Vaquez) в 1892 году. Среди пациентов с МПЗ смертность от инсульта в 1,5 раза выше, чем в общей популяции [7-9].

Нередко миелопролиферативные заболевания дебютируют с таких неспецифических симптомов, как головная боль, головокружение, общая слабость, которые заставляли пациентов обращаться к разным специалистам в поисках правильного диагноза и соответствующего лечения. Неврологические расстройства у пациентов с МПЗ часто трактуются как вегетативно-сосудистая дистония (в молодом возрасте) или дисциркуляторная энцефалопатия (у пациентов старше 55 лет), что сопряжено с опасностью гиподиагностики и недооценки острых нарушений мозгового кровообращения (инсультов) [10].

Целью исследования было изучение особенностей клинической картины цереброваскулярной патологии у пациентов с МПЗ.

Материал и методы

В исследование были включены 96 пациентов с МПЗ, в том числе 61 женщина и 35 мужчин. Средний возраст обследованных составил 56 лет (от 20 до 58), у мужчин медиана возраста равнялась 53,0 года (от 27 до 59), у женщин — 57,5 лет (от 20 до 60). Диагноз был подтвержден в Научном центре гематологии. В зависимости от типа МПЗ (согласно критериям ВОЗ 2008 г.) пациенты были распределены на три группы: с эссенциальной тромбоцитемией (n=36), с истинной полицитемией (n=38) и первичным миелофиброзом (n=22).

Всем пациентам проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) вещества головного мозга с определением состояния сосудов головного мозга (артериальных и венозных) на интракраниальном уровне (Magnetom Verio, Siemens, 3 Тесла) и цветовое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (КИМ) в общих сонных артериях и в области бифуркации.

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

ТАБЛИЦА 1. Распределение обследованных пациентов по типам МПЗ и цереброваскулярным заболеваниям, n (%)

	ОНМК (n=17)	Хронические ЦВЗ (n=79)
Истинная полицитемия (n=38)	8 (47)	30 (38)
Эссенциальная тромбоцитемия (n=36)	7 (41)	29 (37)
Первичный миелофиброз (n=22)	2 (12)	20 (25)

ТАБЛИЦА 2. Частота головной боли и ее сочетания с очаговыми изменениями на МРТ головного мозга, n (%)

	Головная боль	Головная боль + очаговые изменения на МРТ
Истинная полицитемия (n=38)	29 (76)	22 (56)
Эссенциальная тромбоцитемия (n=36)	28 (77)	18 (50)
Первичный миелофиброз (n=22)	20 (90)	18 (80)

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Microsoft Excel и Statistica (версия 10.0). Использовали следующие методы непараметрической статистики: сравнение двух групп по критерию Манна-Уитни, метод корреляционного анализа с применением коэффициента Спирмена, описательная статистика (оценка средних значений, медианы, доверительного интервала).

Результаты

При определении характера цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) использовали “Классификацию сосудистых поражений головного и спинного мозга”, разработанную в НИИ неврологии (Е.В. Шмидт и соавт., 1985). У 17 пациентов был диагностирован острый инсульт, у 79 – хронические ЦВЗ (табл. 1), в том числе у 28 – с начальными проявлениями недостаточности мозгового кровообращения (головная боль, головокружение, пониженный фон настроения, синдром хронической усталости при отсутствии очаговых изменений вещества головного мозга по данным МРТ). Среди пациентов с инсультом 7 больных перенесли полушарный инфаркт на фоне тромботической окклюзии одной из магистральных артерий головы (рис. 1), 10 – инфаркт корковой локализации небольшого размера в зонах смежного кровоснабжения (вероятно, по типу гемореологической микрооккклюзии).

Наиболее частыми неврологическими проявлениями ЦВЗ у пациентов с МПЗ были головная боль (79%), вестибулярные расстройства (82%), двигательные (16%) и чувствительные нарушения (17%). Особенностями головной боли у пациентов с МПЗ были преимущественно односторонняя локализация (87% случаев), более частое вовлечение височно-теменной области (65%), приступообразное течение (до 4-5 раз в неделю), средняя интенсивность. Приступу головной боли часто предшествовали фотопсии – “рябь” по краям поля зрения. Нередко пациентам диагностировали мигрень и назначали специфические препараты, которые были неэффективными. В то же время циторедуктивная терапия сопровождалась уменьшением головной боли, а при снижении количества тромбоцитов менее 500 × 10^9/л, головная боль полностью проходила. Головная боль чаще отмечалась у пациентов с первичным миелофиброзом (78%) и реже встречалась у больных с истинной полицитемией и эссенциальной тромбоцитемией (табл. 2). Частота головной боли не зависела от пола.

У 51 (52%) пациента определялась клиническая картина дисциркуляторной энцефалопатии: наряду с головной болью и вестибулярными нарушениями наблюдались также чувствительные расстройства. Основанием для постановки диагноза служило наличие объективной неврологической симптоматики в сочетании с типичными очаговыми изменениями головного мозга сосудистого генеза по данным МРТ [11].

При дуплексном сканировании магистральных артерий головы у 65 (67%) пациентов каких-либо структурных изменений в системе брахиоцефальных артерий выявлено не было, у 28 (32%) – определялось утолщение КИМ общих сонных артерий, у 7 (9%) – тромботическая окклюзия внутренних сонных артерий без признаков атеросклеротического поражения.

Обсуждение

Цереброваскулярная патология может быть дебютом МПЗ и проявляться как хроническими, так и острыми нарушениями мозгового кровообращения (и/или тран-

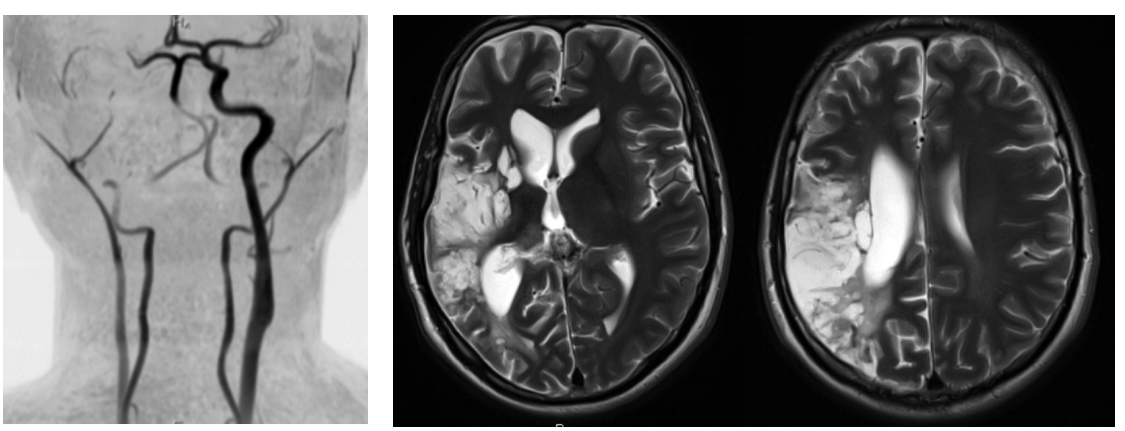

Рис. 1. Пациент К., 30 лет, Инфаркт в правом полушарии большого мозга на фоне тромботической окклюзии правой средней мозговой артерии

зиторными ишемическими атаками) [12]. Хроническая ишемия головного мозга часто сопровождается головной болью и/или астеническими жалобами, головокружением, снижением памяти при отсутствии признаков очагового поражения головного мозга [13,14]. Головная боль, развивающаяся в результате длительной гипоксии на фоне высокого гематокрита, часто встречается у больных с МПЗ. Такие пациенты нередко длительно принимают обезболивающие препараты, которые дают только временный эффект. Регулярный прием нестероидных противовоспалительных препаратов более 3-4 раз в неделю запускает порочный круг с развитием абузусной головной боли. Приступам головной боли нередко предшествуют предвестники в виде мелькания мушек или ряби. Такая головная боль может быть расценена неврологом как мигрень. Как правило, от момента развития неврологических клинических проявлений до постановки гематологического диагноза проходит несколько лет, а пациенты длительно наблюдаются неврологами с различными диагнозами и не получают адекватную терапию. Между тем, лечение основного заболевания и снижение количества форменных элементов в периферической крови приводит к драматическому эффекту и регрессу цефалгического синдрома. Существует тесная связь между гематологическими параметрами и головной болью [15,16], о чем свидетельствуют данные зарубежных исследований [17,18], в которых показано, что при истинной полицитемии и эссенциальной тромбоцитемии головная боль зачастую является первым симптомом МПЗ [19]. Это согласуется с полученными в нашем исследовании данными: в 70% случаев головная боль была поводом для обращения к врачу и предшествовала постановке диагноза МПЗ. В связи с этим пациентам с головной болью необходимо проводить общий анализ крови для исключения МПЗ.

Вторым по частоте неврологическим синдромом при МПЗ были вестибулярные нарушения, связанные с поражением в первую очередь зон, кровоснабжаемых системой вертебрально-базилярных артерий. Мозжечок наиболее чувствителен к гипоксии, поэтому при малейшем нарушении микроциркуляции появляются классические мозжечковые симптомов в виде головокружения, неустойчивости при ходьбе, а также умеренной дисметрии при выполнении координаторных проб.

При отсутствии адекватных профилактических и лечебных мероприятий начальные проявления хронической ишемии мозга переходят в дисциркуляторную энцефалопатию (ДЭ), которая характеризуется цефалгическим, вестибулярным, чувствительным синдромом в сочетании с типичными нейровизуализационными изменениями. У пациентов с МПЗ чаще выявляют очаговые изменения в субкортикальных отделах лобных и теменных долей, что отчасти связано с наибольшим риском тромбообразования в концевых ветвях средней мозговой артерии.

Особенностями острого нарушения мозгового кровообращения при МПЗ были его постепенное начало и ундулирующее течение, а также наличие предвестников: онемение и неловкость в руке, которые возникали за несколько дней или недель до развития инсульта. Как правило, эти симптомы проходили в течение нескольких минут или часов, однако затем вновь возникала и нарастала слабость в руке и/или ноге. Подобные клинические проявления, на наш взгляд, объясняются постепенным увеличением тромба в артериях мозга, попыткой противосвертывающей системы крови лизировать тромб и развитием инсульта при неэффективности фибринолиза. Необходимо отметить, что у части больных при МР-артериографии в остром периоде инсульта имелись признаки полной реканализации тромба с восстановлением кровотока (очевидно при сохранном фибринолитическом потенциале). Причиной инфаркта был тромбоз *in situ*, а объем поражения головного мозга зависел от скорости включения противосвертывающих систем крови.

Заключение

Головная боль (в подавляющем большинстве случаев – вторичного генеза) – одно из самых распространенных клинических проявлений хронической недостаточности мозгового кровообращения при МПЗ. Головная боль нередко оказывается первым симптомом этого заболевания. Начальные проявления нарушения мозгового кровообращения при отсутствии профилактических мероприятий переходят в дисциркуляторную энцефалопатию с развитием очаговых изменений вещества головного мозга (по данным МРТ). Острое нарушение мозгового кровообращения у пациентов с МПЗ часто развивается постепенно. Клиническая картина флюктуирующая, что обусловливает трудности диагностики.

1. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2007;1:22–8.
2. University of Washington, Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare: Global Burden of Disease data visualizations. Global, deaths, both sexes, all ages, 2010. http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/. Accessed July 31, 2014.
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics. – 2015 update: A report from the American Heart Association. Circulation 2015;131:29–322.
4. Шмидт Е.В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга. Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С.Корсакова 1985;9.
5. Tefferi A. Pathogenesis of myelofibrosis with myeloid metaplasia J Clin Oncol 2005;23(33):8520-30.
6. Tefferi A. The history of myeloproliferative disorders: before and after Dameshek. Leukemia 2008;22(1):3-13.
7. Hultcrantz M, Wilkes SR, Kristinsson S, et al. Risk and cause of death in patients diagnosed with myeloproliferative neoplasms in Sweden between 1973 and 2005: A population-based study. J Clin Oncol.2015;33(20):2288-95.
8. Brodmann S, Passweg JR, Gratwohl A, et al. Myeloproliferative disorders: complications, survival and causes of death. Ann Hematol 2000;79(6):312-8.
9. De Stefano V, Za T, Rossi E, et al. Influence of the JAK2 V617F mutation and inherited thrombophilia on the thrombotic risk among patients with essential thrombocythemia. Haematologica 2009;94(5):733-7.
10. Танашян М.М., Кузнецова П.И., Лагода О.В. и др. Миелопролиферативные заболевания и ишемический инсульт. Анналы клинической и экспериментальной неврологии.2014;8(2):41-5.
11. Суслина З.А. Очерки ангионеврологии. М.: Атмосфера, 2005.
12. Blumenthal DT, Glenn MJ. Neurological manifestation of hematological disorders. Neurol Clin 2002;20:265–81.
13. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, et al. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: A distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia. Platelets 2006;17(8):528–44.
14. Танашян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г. и др. Состояние функции эндотелия у больных с ишемическим инсультом при различной степени атеросклеротического поражения сонных артерий. Неврологический вестник.

Журнал им. В.М. Бехтерва. 2007;39(1):12-6.
15. Edmeads J. Headache in the elderly. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editors. The headaches, 2nd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:947–51.
16. Fairbanks VF, Beutler E. Iron deficiency. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, editors. Williams hematology, 5th ed. New York: McGraw-Hill, Inc., 1995;46:490–511.
17. Ferrant A. What clinical and laboratory data are indicative of polycythemia and when are blood volume samples needed? Nouv Rev Fr Hematol 1994;36:151–4.
18. Newton LK. Neurologic complications of polycythemia and their impact on therapy. Oncology 1990;4:59–64.
19. Frewin R, Dowson A. Headache in essential thrombocythaemia. Int Journal Clin Practice 2012;66(10):976-83.

Clinical features of cerebrovascular disease in patients with *ph*-negative myloproliferative disorders

M.M. Tanashyan, P.I. Kuznetsova, I.N. Subortseva, A.K. Melikyan

Aim. To study clinical features of cerebrovascular disease in patients with *ph*-negative myloproliferative disorders.

Material and methods. We recruited 37 patients with essential thrombocytemia, 38 patients with with polycytemia vera and 22 patients with primary myelofibrosis. Mean age was 56 years (from 20 to 58). All patients underwent brain MRI, MR-angiography, ultrasound scanning of brachiocephalic arteries.

Results. Headache was one of the most prominent clinical symptoms and frequently preceded the hematological diagnosis. In the majority of patients, headache was accompanied by focal vascular lesions on the MRI. Acute cerebral events occurring as a result of thrombotic occlusion of carotid arteries tended to exhibit a fluctuating clinical course. The young age of patients underlines the need in hematological tests in patients with cryptogenic stroke.

Conclusion. The study showed that headache may be one of the initial neurological symptoms of the myloproliferative disorders and preceed the development of advanced stages of cerebrovascular disease.

Keywords. *Cerebrovascular diseases, stroke, heamorheological microocclusion, myeloproliferative diseases, vascular wall, headache.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (5), 54-57.

Оценка эффективности комбинированных методов лечения артрозов крупных суставов

А.В. Королев, Д.В. Газзаев, Х.М. Кургинян

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” МЗ РФ

Цель. Изучение эффективности внутрисуставных и внутримышечных инъекций хондропротекторов в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами у пациентов с артрозом крупных суставов.

Материал и методы. В исследование были включены 56 больных, в том числе 50 — с артрозом коленного и тазобедренного суставов и 6 — с плечелопаточным периартритом, артрозом плечевого сустава. В зависимости от степени рентгенологических изменений пораженных суставов пациенты были распределены на две группы. Пациентам первой группы назначали инъекции хондроитина сульфата внутримышечно, а пациентам второй группы внутрисуставно вводили дерматансульфат. Все пациенты получали также целекоксиб. При наличии нейропатического компонента боли пациентам обеих групп назначали антиконвульсант прегабалин.

Результаты. Первую группу составили 24 пациента с артрозом 1 степени и 4 больных — 2 степени, вторую группу — 24 пациента с артрозом 2 степени и 4 больных — 1 степени. По возрасту и полу две группы достоверно не отличались. В результате лечения болевой синдром значительно уменьшился в обеих группах. У пациентов с нейропатической болью, принимавших прегабалин, наблюдалось уменьшение количества баллов по опросникам DN 4 и Pain Detect. Переносимость лечения была хорошей

Заключение. Парентеральное применение хондопректоров в сочетании с целекоксибом, а также прегабалином при наличии нейропатического компонента боли позволяет добиться быстрого уменьшения болевого синдрома у пациентов с остеоатрозом крупных суставов, не ответивших на лечение одними нестероидными противовоспалительными препаратами.

Ключевые слова. *Остеоартроз, хондропротекторы, антиконвульсанты, нестероидные противовоспалительные препараты.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (5), 57-59.

Адрес: 101990 г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр.3

Артроз крупных суставов — одно из самых распространенных заболеваний опорнодвигательного аппарата, которым страдает 7-11% жителей земного шара [1]. Доля пациентов с артрозом крупных составляет более трети среди амбулаторных больных ортопедического профиля. Артроз крупных суставов представляет собой хроническое дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, характеризующееся первичным дистрофическим поражением суставного хряща с последующим развитием реактивного дегенера-

ТАБЛИЦА 1. Результаты лечения в двух группах

	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Оценка болевого синдрома по ВАШ	8±2	2±1	7±2	2±1
Количество баллов по опроснику DN 4	6±2	0	7±2	0
Количество баллов по опроснику Pain Detect	19±4	12±2	21±4	11±1

тивного процесса в субхондральной кости эпифизов. Заболевание начинается в возрасте 40-50 лет и даже ранее, имеет склонность к прогрессированию, может значительно ухудшить качество жизни и нередко приводит к инвалидизации людей трудоспособного возраста (в 10-21% случаев) [2,3]. Артроз представляет собой полиэтиологическое заболевание, в патогенезе которого играют роль генетические, ферментативные, эндокринные и иммунные факторы, травмы, а также изменения нейрогуморального характера.

Цель исследования – изучение эффективности внутрисуставных и внутримышечных инъекций хондропротекторов в комбинации с пероральными нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) у пациентов с артрозом крупных суставов 1-2 степени.

Материал и методы

В исследование были включены 56 больных, в том числе 50 – с обострением артроза коленного и тазобедренного суставов и 6 – с плечелопаточным периартритом, артрозом плечевого сустава. Критериями включения были возраст от 40 до 60 лет, артроз крупных суставов 1-2 степени, диагностированный на основании клинических данных и подтвержденный рентгенологически, необходимость в комбинирования медикаментозной терапии пероральными НПВП в сочетании с парентеральным введением хондропротекторов, нестойкий клинический эффект предыдущей медикаментозной терапии только пероральными и наружными (мази, гель) НПВП, наличие подписанного информированного согласия. Критериями исключения служили прием глюкокортикостероидов, включая внутрисуставные инъекции, незадолго до включения в исследование, лечение хондропротекторами в течение предыдущих 6 мес, язвенная болезнь в анамнезе.

Пациенты были распределены на две группы. Пациентам первой группы назначали инъекции хондроитина сульфата внутримышечно по 1 мл через день 10 инъекций, а пациентам второй группы внутрисуставно вводили дерматансульфат по 2 мл два раза в неделю 5 инъекций. Все пациенты получали также целекоксиб по 200 мг два раза в день в течение 7 дней. При наличии нейропатического компонента боли пациентам обеих групп назначали антиконвульсант прегабалин по 75 мг два раза в день в течение 7 дней. Для выявления нейропатической боли использовали опросники DN 4 и Pain Detect. Выраженность болевого синдрома оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Результаты

Первую группу составили 24 пациента с артрозом 1 степени и 4 больных – 2 степени (23 женщины и 5 мужчин; средний возраст 47,2±7,4 лет), вторую группу – 24 пациента с артрозом 2 степени и 4 больных – 1 степени (21 женщина и 7 мужчин; средний возраст 49,7±8,2 лет). Нейропатический компонент боли был выявлен у 8 и 12 пациентов, соответственно.

В результате лечения болевой синдром значительно уменьшился в обеих группах. У пациентов с нейропатической болью, принимавших прегабалин, наблюдалось уменьшение количества баллов по опросникам DN 4 и Pain Detect (табл. 1).

Переносимость лечения была хорошей.

Обсуждение

Один из основных симптомов остеоартроза – боль в суставах, для уменьшения которой широко применяют НПВП, обладающие анальгетическими и противовоспалительными свойствами [4]. Эффективность НПВП в лечении остеоартроза доказана в плацебо-контролируемых исследованиях [5], однако при их применении приходится учитывать и риск развития нежелательных эффектов, прежде всего со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек, который увеличивается у людей пожилого и старческого возраста. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что при лечении НПВП риск язвенных осложнений увеличивается примерно в 4 раза, особенно при наличии других факторов риска, таких как язвенная болезнь в анамнезе, пожилой возраст, прием высоких доз НПВП, сопутствующая терапия аспирином и антикоагулянтами и др. [6]. НПВП в разной степени увеличивают риск желудочно-кишечных осложнений. E. Massó González и соавт. [7] провели мета-анализ наблюдательных исследований, в которых оценивали частоту желудочно-кишечных кровотечений и перфорации верхних отделов желудочно-кишечного тракта при лечении НПВП и селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). В целом относительный риск развития желудочно-кишечных кровотечений при применении препаратов этой группы увеличился в 4,50 и 1,88 раза, соответственно. Самым низким риск осложнений был при применении целекоксиба (1,42; 95% ДИ 0,85-2,37) (увеличение риска не было статистически значимым). В то же время при лечении другими НПВП было отмечено достоверное увеличение риска развития серьезных желудочно-кишечных осложнений, которое достигло 2,69 при назначении ибупрофена, 5,63 – напроксена, 5,57 – кетопрофена, 4,15 – мелоксикама и 3,98 – диклофенака. Сходные данные были получены и в другом недавно опубликованном мета-анализе 28 наблюдательных исследований [8].

НПВП не оказывают существенного влияния на прогрессирование остеоартроза, для профилактики которого применяют хондропроректоры, в частности

хондроитин сульфат, который является естественным компонентом хрящевого межклеточного вещества. Препарат увеличивает синтез коллагена II типа и протеогликанов в хондроцитах, снижает продукцию некоторых провоспалительных медиаторов и протеаз, подавляет гибель клеток и дает другие благоприятные эффекты [9]. При остеоартрозе хондропроекторы оказывают выраженное симптом-модифицирующее действие, а при длительном применении способны тормозить рентгенологическое прогрессирование заболевания [10]. Результаты недавно опубликованного многоцентрового, рандомизированного исследования MOVES показали, что хондропротекты уменьшают болевой синдром у пациентов с остеоартрозом коленного сустава и по анальгетической активности не уступают целекоксибу [11].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что парентеральное применение хондопректоров в сочетании с целекоксибом позволяет добиться быстрого уменьшения болевого синдрома у пациентов с остеоатрозом крупных суставов, не ответивших на лечение одними НПВП. При менее тяжелом поражении суставов возможно внутримышечное введение хондропротектора, в то время как при артрозе 2 степени обосновано внутрисуставное их введение. При наличии нейропатического компонента для купирования боли хондопротектор и целекоксиб целесообразно сочетать с прегабалином.

1. Алексеева Л.И. Современные представления о диагностике, лечение и профилактике остеоартроза. РМЖ 2000;8(9):377-82.
2. Вялков А.И., Гусев Е.И., Зборовский А.Б., Насонова Е.А., Основные задачи международной декады (The Bone and Join Decade 2000-2010) в совершенствовании борьбы с наиболее распространенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата в России. Научно-практическая ревматология 2011;2:4-11.
3. Каратеев А.Е., Насонов Е.Я. Симптоматическая терапия при ревматических заболеваниях. М., 2012.
4. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М., Анко; 2000.
5. Scott D, Smith C, Lohmander S Chard J. Musculoskeletal Disorders. Osteoarthritis. Clinical Evidence. The International Source of the Best Available Evidence for Effective Health Care 2003;10:1402-30. BMJ Publishing Group Ltd 2003.
6. Chan FK. Primer: managing NSAID-induced ulcer complications – balancing gastrointestinal and cardiovascular risks. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006;3(10):563–73.
7. Massó González EL, Patrignani P, Tacconelli S, García Rodríguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. Arthritis Rheum 2010;62(6):1592-601.
8. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). Drug Saf 2012;35(12):1127-46.
9. Hochberg M, Chevalier X, Henrotin Y, et al. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: what's the evidence? Curr Med Res Opin 2013;29(3):259-67.
10. Gallagher B, Tjoumakaris FP, Harwood MI, et al. Chondroprotection and the prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of treatment agents. Am J Sports Med 2015;43(3):734-44.
11. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. Ann Rheum Dis 2016;75(1):37-44.

Combination treatment for osteoarthrosis of the large joints

A.V. Korolev, D.V. Gazzaev, Kh.M. Kurginyan

Aim. To evaluate the efficacy and safety of the intraarticular or intramuscular injections of chondroprotectors in combination with oral NSAIDs in patients with osteoarthrosis of the large joints.

Material and methods. We recruited 56 patients with osteoarthrosis who were treated with intraarticular or intramuscular injections of chondroprotectors (chondroitin sulfate or dermatan sulfate) with celecoxib ± pregabalin.

Results. Patients with the 1st grade of osteoarthritis were treated with intramuscular injections of chondroitin sulfate, while patients with the 2nd grade of osteoarthritis received intraarticular injections. Joint pain decreased significantly in both groups of patients. Pregabalin administration in 20 patients with neuropathic pain resulted in reduction of DN 4 and Pain Detect scores. Combination treatment was well tolerated.

Conclusion. Parenteral administration of chondroprotectors in combination with celecoxib ± pregabalin rapidly alleviates pain in patients with osteoarthrosis of the large joints who did no respond to NSAIDs.

Key words. *Osteoarthrosis, chondroprotectors, anticonvulsants, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, neuropathy.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (5), 57-59.

Влияние антигипертензивной терапии на клинические проявления и ремоделирование левого желудочка у пациентов с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

А.Г. Душина, Р.А. Либис

ФГБОУ ВО "Оренбургский государственный медицинский университет", МЗ РФ

Цель. Оценить влияние антигипертензивной терапии на клиническое состояние и структурно-функциональные показатели миокарда у пациентов с артериальной гипертонией (АГ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса.

Материал и методы. Были обследованы 104 пациента в возрасте от 47 до 77 лет (средний возраст 61,6±7,3 лет) с артериальной гипертонией и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса I-IIA стадии, I-III функционального класса (ФК) по NYHA. Клинико-инструментальное обследование пациентов проводилось исходно и через 12 недель лечения.

Результаты. Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы: 1-ю группу составили пациенты с 1 и 2 степенью АГ, 2-ю — с 3 степенью АГ. В результате эффективной антигипертензивной терапии проявления ХСН уменьшились в равной степени в двух группах. При включении в исследование размеры левого предсердия и желудка и масса миокарда были в большей степени изменены во 2-й группе, в то время как через 12 недель наблюдения эти показатели, за исключением размера левого предсердия, существенно не отличались между группами.

Выводы. Эффективная комбинированная антигипертензивная терапия у пациентов с АГ 3 степени уже через 12 недель вызывает уменьшение клинических проявлений ХСН и улучшает морфо-функциональные показатели левого желудочка до уровня, сопоставимого с таковым у пациентов с АГ 1-2 степени.

Ключевые слова. *Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, артериальная гипертония, ремоделирование левого желудочка.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (5), 60-63.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается одной из ведущих проблем кардиологии. По данным многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН доля пациентов с ХСН и сохраненной фракцией выброса (ХСН-СФВ) среди больных ХСН в Российской Федерации при пороговом значении фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) >50% составляет 56,8% случаев [1] и продолжает неуклонно расти [2]. Сложившаяся мировая тенденция уже сейчас позволяет говорить о ХСН-СФВ как о неинфекционной эпидемии XXI века [3]. Если у пациентов с ХСН и низкой ФВ (ХСН-НФВ) проводимое лечение позволяет улучшить прогноз, то у пациентов с ХСН-СФВ прогноз в ответ на современную терапию за последние два десятилетия почти не изменился [4]. Смертность больных ХСН с сохраненной и низкой ФВ практически не отличается [5].

В многочисленных клинических исследованиях приводятся данные о том, что ХСН-СФВ чаще встречается у пожилых людей и женщин [6], а также на фоне артериальной гипертонии (АГ) [7] в результате гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции ЛЖ. Развитие ХСН у пациентов с АГ является мощным предиктором смертности [8]. Предполагается, что адекватный контроль АД позволит улучшить течение ХСН-СФВ и замедлить процессы дезадаптивного ремоделирования.

Целью исследования было оценить влияние антигипертензивной терапии на клиническое состояние и структурно-функциональные показатели миокарда у пациентов с АГ и ХСН-СФВ.

Материал и методы

Были обследованы 104 пациента в возрасте от 47 до 77 лет (средний возраст 61,6±7,3 лет) с АГ и ХСН-СФВ I-IIA стадии, I-III функционального класса (ФК) по NYHA. Из исследования исключали пациентов, перенесших острое коронарное событие в течение трех последних месяцев; с врожденными или приобретенными пороками сердца; гемодинамически значимыми нарушениями ритма; острыми воспалительными заболеваниями; тяжелой легочной, почечной и/или печеночной патологией; психическими расстройствами.

Пациентов обследовали исходно и через 12 недель лечения. Средняя продолжительность наблюдения составила 13,2±1,1 недель. Тяжесть ХСН определяли по шкале оцен-

Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6

ТАБЛИЦА 1. Исходная клинико-демографическая характеристика двух групп

Показатели	1-я группа (n=37)	2-я группа (n=67)
Возраст (годы)	58,4±7,1	61,6±7,3
Женщины, n (%)	27 (73,0)	45 (67,2)
Стадия ХСН, n (%)		
I	9 (24,3)	4 (6,0)
IIA	28 (76,7)	63 (94,0)
ФК ХСН, n (%):		
I	17 (45,9)	9 (13,4)
II	20 (54,1)	46 (68,7)
III	0 (0)	12 (17,9)
ИБС, n (%):	15 (40,5)	43 (64,2)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	2 (5,4)	14 (20,9)
Сахарный диабет, n (%)	6 (16,2)	13 (19,4)
Антигипертензивные препараты, n (%)		
Ингибиторы АПФ/БРА	37 (100,0)	67 (100,0)
Антагонисты кальциевых каналов	23 (62,2)	54 (80,6)
Бета-адреноблокаторы	18 (48,6)	46 (68,7)
Диуретики	6 (16,2)	26 (38,8)

ки клинического состояния (ШОКС) больных ХСН (R. Cody, 1993 в модификации В.Ю. Мареева, 2000).

При эхокардиографии на аппаратах SonoScape 8000 и Vivid 3 определяли продольный размер правого предсердия (ПП, мм) и желудочка (ПЖ, мм), левого предсердия (ЛП, мм), конечный систолический (КСР, мм) и диастолический (КДР, мм) размеры ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) и задней стенки (ЗС, мм) ЛЖ, конечный систолический (КСО, мл) и диастолический (КДО, мл) объемы ЛЖ, рассчитывали относительную толщину стенки (ОТС, мм), массу миокарда (ММЛЖ, г) и индекс массы миокарда (ИММЛЖ, г/м^2) ЛЖ по общепринятым формулам, измеряли максимальную скорость раннего (Е, м/с) и позднего (А, м/с) диастолического наполнения, время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT, мс), время замедления раннего диастолического наполнения (DT, мс).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы STATISTICA 6.1. Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных частот. Для количественных величин, имеющих нормальное распределение, рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение (M±SD), для величин с ненормальным распределением – медиану, верхний и нижний квартиль (Me [LQ;UQ]). Гипотезу о нормальности распределения проверяли методом графической визуализации и с использованием критерия Шапира-Уилка. Для сравнения количественных признаков применяли параметрические и непараметрические методы. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты.

В зависимости от степени АГ пациенты были распределены на две группы: 1-я – АГ 1 и 2 степени, 2-я – АГ 3 степени (табл. 1). У пациентов 2-й группы наблюдалась более тяжелая ХСН-СФВ и чаще встречалась ИБС и инфаркт миокарда в анамнезе. Все пациенты получали ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II. Частота применения антигипертензивных препаратов других групп приведена в табл. 1. Около половины пациентов 1-й группы (51,4%) принимали два антигипертензивных препарата, реже – три (37,8%) или один (10,8%) препарат. Во 2-й группе для достижения целевых значений АД в большинстве случаев (68,6%) требовалось применение трех и более антигипертензивных препаратов, в то время как монотерапия была эффективной только в 1,5% случаев, а комбинированная терапия двумя препаратами – в 29,9%. На этапе включения и в ходе исследования всем пациентам проводилась коррекция доз антигипертензивных препаратов до достижения целевых цифр АД. У пациентов 1-й группы в результате лечения систолическое АД снизилось со 147,1±15,4 до 128,6±9,4 мм рт. ст., диастолического – с 92,0±7,8 до 85,3±5,4 мм рт. ст., у пациентов 2-й группы – со 156,8±13,7 до 130,2±10,1 мм рт. ст. и с 96,3±6,1 до 87,8±6,6 мм рт. ст., соответственно.

Застойные явления по большому и малому кругам кровообращения были более выраженными у пациентов с более высокой степенью артериальной гипертонии. Так, отеки стоп и голеней отмечались у 13,5 и 28,4% пациентов 1-й и 2-й групп, соответственно, а хрипы в легких – у 2,7% и 18,4%. В результате лечения динамика клинических проявлений была сопоставимой в двух группах (табл. 2). Исходно балл ШОКС был выше у пациентов 2-й группы, однако в конце исследования значения этого показателя были сходными в двух группах.

Исходно структурно-функциональные изменения миокарда были более выраженными у пациентов 2-й группы, в частности у больных артериальной гипертонией 3 степени были достоверно больше размеры полостей сердца (ЛП, КДР) и масса миокарда левого желудочка, в то время как показатели систолической и диастолической функции достоверно не отличались между двумя группами. К концу наблюдения эти параметры, за исключением размера ЛП, были сопоставимыми в двух группах, что отражало значительное снижение степени гипертрофии ЛЖ у пациентов 2-й группы и тенденцию к улучшению ряда других морфофункциональных показателей (табл. 3).

В зависимости от ОТС и ИММЛЖ были определены типы структурно-функциональной перестройки миокарда [9]. В обеих группах наиболее часто наблюдалось ремоделирование по типу концентрической гипертрофии: у 24 (64,9%) и 47 (70,1%), соответственно. Другие варианты ремоделирования встречались реже: эксцентрическая гипертрофия – у 4 (10,8%) и 14 (20,9%)

ТАБЛИЦА 2. Динамика клинических проявлений ХСН-СФВ на фоне лечения, %

Симптомы и признаки ХСН	1-я группа		2-я группа	
	Исходно	12 недель	Исходно	12 недель
Одышка	100,0	32,4	100,0	47,8
Сердцебиение	73,0	45,9	71,6	38,8
Пастозность стоп, голеней	51,4	27,0	55,2	32,8
Отеки	13,5	2,7	28,4	9,0
Гепатомегалия	21,6	2,7	20,9	11,9
Хрипы в легких	2,7	0,0	16,4	4,5
ШОКС, балл	3,0 [2,0; 4,0]	2,0 [1,0; 3,0]*	4,0 [3,0; 4,0]^	2,0 [2,0; 2,0]*

Примечание: * $p<0,05$ по сравнению с исходными значениями, ^ $p<0,05$ по сравнению с 1-й группой

ТАБЛИЦА 3. Динамика структурно-функциональных показателей миокарда, M±SD

Признаки	1-я группа		2-я группа	
	Исходно	12 недель	Исходно	12 недель
ФВ, %	66,8±7,9	68,0±6,8	65,3±7,8	65,3±8,1
ПЖ, мм	30,9±2,9	30,7±2,8	32,0±2,9	31,8±2,9
ПП, мм	49,6±3,9	49,3±4,2	50,6±4,8	51,0±5,2
ЛП, мм	50,2±6,7	51,3±4,2	52,1±7,0^	53,9±5,2^
КДР, мм	50,5±5,1	50,9±5,6	52,8±4,6^	52,1±4,6
КСР, мм	32,0±5,2	31,7±5,3	34,1±5,6	33,4±5,6
МЖП, мм	13,0±1,1	12,6±1,1	13,5±1,6	13,0±1,1
ЗС, мм	11,6±1,3	11,1±1,1*	12,0±1,4	11,7±1,3*
КДО, мл	122,7±28,6	125,5±32,6	135,6±27,7^	131,6±27,0
КСО, мл	42,7±16,6	41,7±16,9	49,7±20,8	47,3±20,2
УО, мл	81,5±16,1	83,8±20,3	85,9±14,2	84,3±13,7
КДОИ, мл/м^2	63,9±12,4	65,8±14,5	69,8±12,2^	67,9±11,8
КСОИ, мл/м^2	22,1±7,1	21,7±7,5	25,3±9,6	24,2±9,3
ОТС	0,49±0,06	0,47±0,05*	0,49±0,06	0,48±0,06
ММЛЖ, г	253,6±59,2	245,2±61,0	284,9±57,1^	266,8±50,5*
ИММЛЖ, г/м^2	132,3±26,0	128,6±25,9	146,3±24,1^	137,8±22,4*
E, см/с	0,56±0,14	0,59±0,16	0,55±0,16	0,62±0,23*
A, см/с	0,73±0,15	0,69±0,14	0,73±0,20	0,71±0,20
E/A	0,81±0,30	0,89±0,30	0,82±0,43	0,93±0,39
IVRT, мс	119,1±22,0	109,9±25,8	119,6±22,3	119,3±45,9
DT, мс	259,8±39,6	259,6±59,5	250,8±75,7	247,7±70,7

Примечание: * $p<0,05$ по сравнению с исходными значениями, ^ $p<0,05$ по сравнению с 1-й группой

пациентов, соответственно, концентрическое ремоделирование – у 7 (18,9%) и 3 (4,5%), нормальная геометрия – у 2 (5,4%) и 3 (4,5%). После лечения лечения доля пациентов с нормальной геометрией ЛЖ осталась прежней, в то время как соотношение других типов ремоделирования миокарда ЛЖ изменилось: концентрическая гипертрофия определялась у 19 (51,0%) и 40 (59,7%) пациентов, соответственно, эксцентрическая гипертрофия – у 9 (24,4%) и 16 (23,9%), концентрическое ремоделирование – у 7 (18,9%) и 8 (11,9%).

Обсуждение

Хроническая сердечная недостаточность в XXI веке остается широко распространенным, прогностически неблагоприятным и неуклонно прогрессирующим заболеванием сердечно-сосудистой системы [10]. Преобладание пациентов с ХСН-СФВ на фоне отсутствия эффективных методов ее лечения, улучшающих прогноз, – современная реальность, требующая решительных действий от медицинского сообщества. Наиболее частой причиной развития ХСН-СФВ является артериальная гипертония, которая приблизительно в 50% случаев сочетается с ИБС [11]. В нашем исследовании сочетание АГ и ИБС наблюдалось в 55,8% случаев и чаще встречалось у пациентов с АГ 3 степени.

Антигипертензивная терапия в течение 12 недель привела к уменьшению клинических проявлений ХСН, а также к снижению количества баллов по ШОКС. Исходно признаки ХСН были более выраженными у пациентов 2-й группы, в то время как после лечения различий между группами не выявлено.

Одним из объективных критериев эффективности лечения является количественная оценка эхокардиографических показателей работы сердца [12]. В результате лечения они в большей степени улучшились у пациентов 2-й группы, которые чаще получали комбинированную антигипертензивную терапию.

В настоящее время установлено, что не только увеличение массы миокарда ЛЖ, но и тип его геометрических изменений определяет риск смерти больных от сердечно-сосудистых осложнений [13]. В обеих группах преобладал наиболее неблагоприятный вариант ремоделирования – концентрическая гипертрофия миокарда. Вторым по частоте типом в 1-й группе было концентрическое ремоделирование, во 2-й – эксцентрическая гипертрофия. Нормальная геометрия сердца отмечена в сходном проценте случаев. Большая распространенность концентрических моделей ремоделирования является характерной для пациентов с ХСН-СФВ [14]. В ходе лечения доля пациентов с концентрической гипертрофией значительно уменьшилось. Если в 1-й группе это произошло за счет увеличения доли пациентов с эксцентрической гипертрофией, то во 2-й – преимущественно за счет роста доля пациентов с концентрическим ремоделированием и в меньшей степени с эксцентрической гипертрофией. Однако частота концентрической гипертрофии у пациентов с АГ 3 степени оставалась высокой. Возможно, более длительное лечение позволило бы добиться лучших результатов.

Заключение

Эффективная комбинированная антигипертензивная терапия у пациентов с АГ 3 степени уже через 12 недель уменьшает клинические проявления ХСН и улучшает морфо-функциональные показатели миокарда до уровня, сопоставимого с таковым у пациентов с АГ 1-2 степени.

1. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка. Сердечная недостаточность 2006;7(4):164-71.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. Heart 2007;93(9):1137-46.
3. Lüscher TF. Heart failure: the cardiovascular epidemic of the 21st century. Eur Heart J 2015;36(7): 395-7.
4. Van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HWM et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. Circulation 2006;113(16): 1966-73.
5. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir A-M et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. N Engl J Med 2001;349(1):17-22.
6. Bhuiyan T, Maurer MS. Heart failure with preserved ejection fraction: persistent diagnosis, therapeutic enigma. Curr Cardiovasc Risk Rep 2011;5(5):440-49.
7. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. Prog Cardiovasc Dis 2005;47(5):320-32.
8. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевальде С.В., Моисеев В.С. Перспективы блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и модуляции системы натрийуретических пептидов в лечении артериальной гипертонии и сердечной недостаточности. Кардиология 2015;55(6):72-81.
9. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. JACC 1992;19(7):1550-58.
10. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации (исследование ЭПОХА, госпитальный этап). Сердечная недостаточность 2011;12(2):63-68.
11. Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации. В кн.: Хроническая сердечная недостаточность [Агеев Ф. Т. и соавт.]. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2010.
12. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л. Современные возможности и ограничения эхокардиографии при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Российский кардиологический журнал 2013;4:28-32.
13. Третьяков С.В., Шпагина А. Структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у лиц пожилого и старческого возраста. Клин геронтол. 2006;10:23-29.
14. Maeder MT, Kaye DM. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. JACC 2009;53(11):905-18.

Effect of antihypertensive therapy on clinical signs and left ventricular remodelling in patients with arterial hypertension and chronic heart failure with preserved ejection fraction

A.G. Dushina, R.A. Libis

Aim. To evaluate the effect of antihypertensive therapy on clinical picture and left ventricular remodelling in patients with arterial hypertension (AH) and chronic heart failure with preserved ejection fraction (CHF-PEF).

Material and methods. We studied 104 patients at the age of 47-77 years (mean age 61.6±7.3 years) with AH and CHF-PEF (ejection fraction >50%), I-III functional class, before and after 12-week antihypertensive treatment.

Results. Patients were distributed into 2 groups according to the grade of AH. Initially, symptoms and signs of CHF were more prominent in patients with a higher degree of AH. However, after treatment positive changes of symptoms and signs of CHF were similar in the two groups. Baseline diameter of left atrium and left ventricle and left ventricular myocardial mass were higher in patients with more severe AH. At 12 weeks, all parameters, except left atrium diameter, did not differ between the two groups.

Conclusion. The effective combination antihypertensive therapy in patients with 3 grade AH reduces clinical signs of CHF and improves myocardium parameters to the level in patients with 1st-2nd degree AH.

Keywords. *Chronic heart failure with preserved ejection fraction, arterial hypertension, left ventricular remodelling.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (5), 60-63.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Симепревир в комбинации с софосбувиром в лечении больных хроническим гепатитом С, инфицированных HCV 1 генотипа

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

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

В обзорной статье приведены результаты рандомизированных клинических исследований, в которых изучались эффективность и безопасность комбинированной терапии симепревиром и софосбувиром ± рибавирином у больных хроническим гепатитом С, инфицированных HCV 1 генотипа. Установлено, что применение рибавирина не приводит к улучшению результатов лечения симепревиром и софосбувиром. У пациентов с хроническим гепатитом С без цирроза печени рекомендуемая длительность терапии двумя препаратами составляет 12 недель. У больных с компенсированным циррозом печени и благоприятными признаками (сывороточный уровень альбумина >40 г/л, количество тромбоцитов >90 × 10^9/л, показатель эластометрии <20 кПа) также высоко эффективна терапия симепревиром и софосбувиром в течение 12 недель.

Ключевые слова. *Хронический гепатит С, цирроз печени, лечение, симепревир, софосбувир.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (5), 64-71.

По данным ВОЗ около 2% населения земного шара инфицированы вирусом гепатита С (HCV), что составляет не менее 170 миллионов человек [1]. Риск развития цирроза печени (ЦП) при хроническом гепатите С (ХГС) в течение 20-30 лет составляет 20-30% [2]. У пациентов с ЦП резко возрастает риск его декомпенсации и развития гепатоцеллюлярной карциномы.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что эффективная противовирусная терапия (ПВТ), приводящая к эрадикации HCV-инфекции, снижает риск прогрессирования печеночных и внепеченочных проявлений HCV-инфекции, особенно если лечение проводится до формирования ЦП [3]. Сегодня оптимальным методом ПВТ у пациентов с ХГС считают безинтерфероновое лечение препаратами прямого противовирусного действия. Одним из вариантов высоко эффективной и безопасной схемы ПВТ, доступной в Российской Федерации, является комбинация симепревир + софосбувир.

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

Общая характеристика симепревира

Симепревир – это ингибитор NS3/4A-протеазы HCV, который нековалентно и обратимо блокирует ключевой фермент репликации HCV [4].

Стандартная доза симепревира составляет 150 мг (в виде капсулы, которую проглатывают целиком) один раз в сутки во время еды. Препарат быстро всасывается, равновесное состояние достигается через 7 дней после начала приема. Симепревир выводится с желчью; почки играют незначительную роль в выведении препарата, поэтому изменение дозы симпепрера при нарушении функции почек не требуется. Симепревир назначают в обычной дозе пациентам с нарушением функции печени легкой степени (класс А по Child-Pugh), однако применение его не рекомендуется у больных с декомпенсированным ЦП (классы В и С по Child-Pugh).

Симепревир является субстратом CYP3A4 цитохрома P450 (и возможно CYP2C8 и 2C19), а также белков, участвующих в транспорте лекарственных средств, включая P-гликопротеин, MRP2, BCRP, OATP1B1/3 и OATP2B1, что может быть причиной взаимодействия с

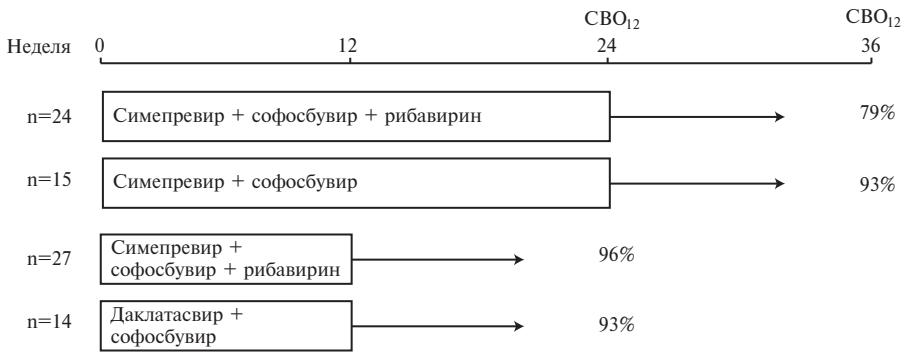

Рис. 1. Эффективность противовирусной терапии в исследовании COSMOS у пациентов с "нулевым" ответом на "двойную" терапию и F0-F2 стадией фиброза

другими препаратами.

Симепревир обладает синергическим эффектом при совместном применении с пегинтерфероном-α/рибавирином, ингибиторами NS5A (даклатасвиром, ледипасвиром), нуклеозидными ингибиторами NS5B-полимеразы (софосбувиром).

Общая характеристика софосбувира

Софосбувир – нуклеотидный пангенотипический ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5B-региона HCV [5]. Он представляет собой пролекарство, которое внутри клеток превращается в фармакологически активный аналог уридинтрифосфата.

Стандартная доза софосбувира – 400 мг/сут в виде одной таблетки, которую проглатывают целиком после еды. После приема внутрь препарат быстро всасывается. Софосбувир (в основном в виде неактивного метаболита, покидающего гепатоциты после дефосфорилирования) подвергается активной секреции почечными канальцами (на 80%), поэтому в полной дозе его можно применять только при почечной недостаточности легкой и средней степени тяжести, в то время как при тяжелой почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м^2) и во время лечения гемодиализом назначать препарат не рекомендуется.

При среднетяжелой и тяжелой печеночной недостаточности площадь под концентрационнной кривой софосбувира возрастает на 126% и 143%, а активного метаболита – на 18% и 9%, соответственно, однако софосбувир можно применять в полной дозе при печеночной недостаточности любой степени тяжести.

Софосбувир не является субстратом или ингибитором/активатором печеночных ферментов системы P450 (в том числе CYP3A4), а также UGT1A1, OATP-1B1, OATP-1B3, что снижает риск взаимодействия с другими лекарственными средствами. Однако софосбувир является субстратом P-гликопротеина и BCRP (неактивный метаболит не является субстратом этих ферментов).

Софосбувир обладает синергическим эффектом с пегинтерфероном-α/рибавирином, только рибавирином, ингибиторами NS5A (ледипасвиром, даклатасвиром, велпатасвиром), ингибиторами протеазы (ведропревиром, воксилапревиром), ненуклеозидными ингибиторами NS5B-полимеразы (GS-9669).

В данной статье приводятся данные об эффективности и безопасности комбинированной терапии симепревиром + софосбувиром ± рибавирином. Первоначально симепревир и софосбувир изучались у пациентов, инфицированных HCV-1, в клиническом исследовании II фазы COSMOS. В последующем детали ПВТ симепревиром + софосбувиром были отработаны в исследованиях OPTIMIST-1 и OPTIMIST-2. К настоящему времени накоплен богатый опыт клинического применения данной схемы в реальной клинической практике, а схема симепревир + софосбувир зарегистрирована в Российской Федерации.

Исследование COSMOS

COSMOS – рандомизированное открытое клиническое исследование IIa фазы, целью которого было изучение эффективности и безопасности комбинации симепревира 150 мг/сут и софосбувира 400 мг/сут ± рибавирина (1000-1200 мг/сут) в лечении 167 первичных больных ХГС (24%; 1-я группа) и больных ХГС с "нулевым" ответом на предыдущую "двойную" ПВТ (76%; 2-я группа). Все пациенты были инфицированы HCV-1 (HCV-1a – 78%, HCV-1b – 22%), и имели разные стадии фиброза печени, в том числе ЦП (F0-1 – 20%, F2 – 28%, F3 – 28%, F4 – 25%) [6]. У первичных больных, инфицированных HCV-1a, исходная частота мутации Q80K составила 50%, а среди пациентов с "нулевым" ответом на "двойную" терапию – 40%.

Общая частота СВО в 1-й группе составила 90%, во 2-й группе – 94% (рис. 1, 2). Эффективность лечения не зависела от особенностей пациентов (пол, возраст, раса, генотип ИЛ28В, стадия фиброза) и HCV (субгенотип HCV, вирусная нагрузка. Важно отметить, что у больных с компенсированным ЦП частота СВО также оказалась высокой (92%).

Быстрый вирусологический ответ (авиремия через 4 недели лечения) был достигнут у 81% больных (во всей выборке пациентов). У этих пациентов частота СВО составила 96%, хотя при отсутствии быстрого вирусологического ответа эффективность была не ниже – 97%. Таким образом, в исследовании COSMOS динамика

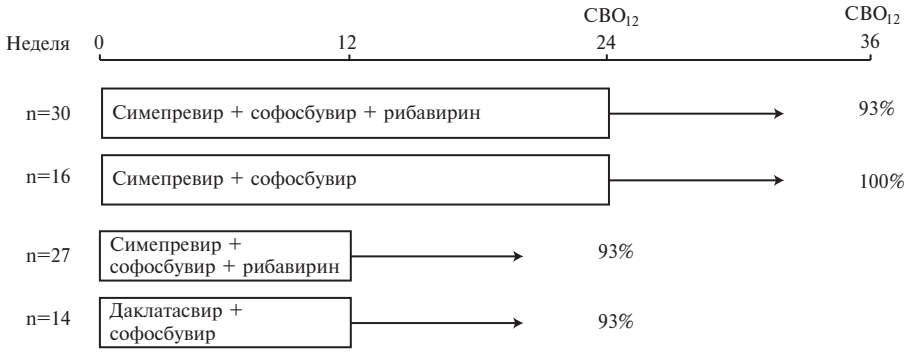

Рис. 2. Эффективность противовирусной терапии в исследовании COSMOS у первичных пациентов и у больных с "нулевым" ответом на "двойную" терапию и F3-F4 стадией фиброза

виремии в первые 4 недели лечения не имела прогностического значения.

Обращает на себя внимание не только высокая эффективность комбинации симепревира с софосбувиром ± рибавирином в разных группах больных, но и отсутствие необходимости в продолжении лечения в течение 24 недель и в применении рибавирина. Обобщенные данные об эффективности комбинации симепревира + софосбувира ± рибавирина представлены на рис. 3. В целом они свидетельствуют о том, что лечение симепревиром и софосбувиром целесообразно продолжать в течение 12 недель без рибавирина. После исключения невирусологических причин неэффективности ПВТ частота СВО была самой высокой (рис. 4). Однако следует обратить внимание на тот факт, что все зарегистрированные рецидивы отмечались у больных с HCV-1a и исходной мутацией Q80K в NS3-регионе HCV (рис. 5).

Профиль безопасности комбинации симепревир + софосбувир ± рибавирин был хорошим, хотя общая

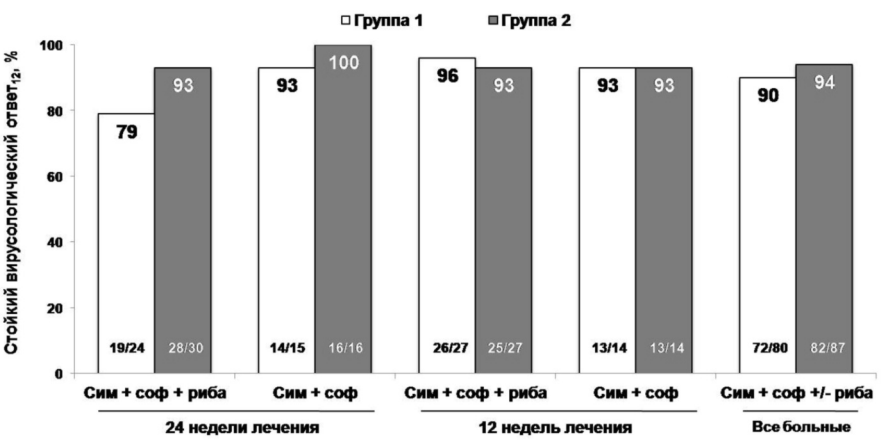

Рис. 3. Общие результаты исследования COSMOS (анализ intention-to-treat)

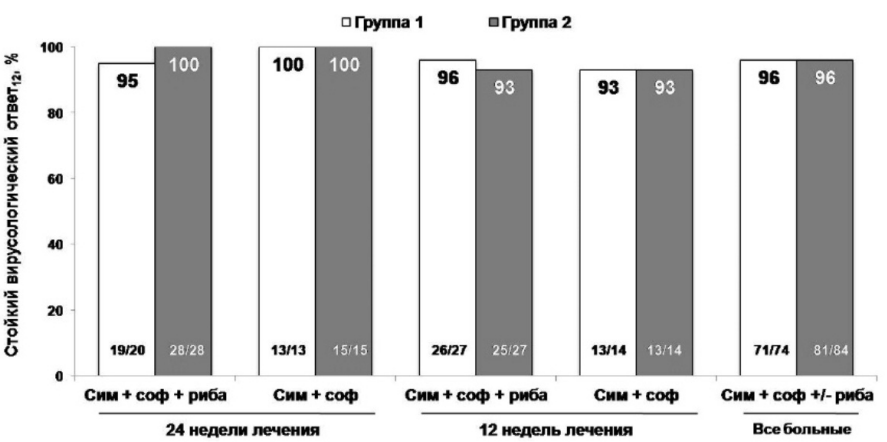

Рис. 4. Общие результаты исследования COSMOS (анализ per protocol). Из анализа исключены больные с невирусологической неэффективностью (при преждевременном прекращении терапии из-за невирусологических причин, потери из-под наблюдения)

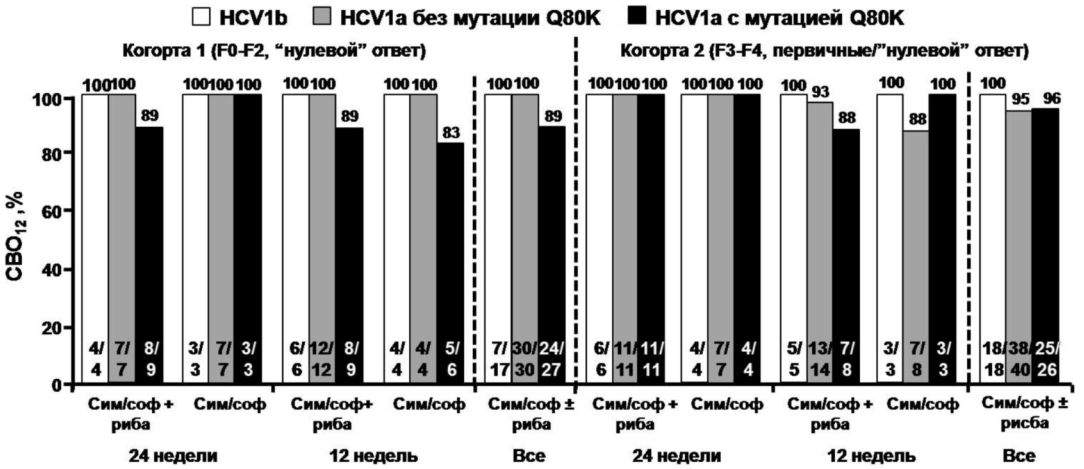

Рис. 5. Частота стойкого вирусологического ответа (%) при разных субгенотипах HCV-1 и при субгенотипе HCV-1a в зависимости от мутации Q80K (анализ per protocol)

частота нежелательных явлений (НЯ) составляла 87% (табл. 1). Большинство НЯ были 1 и 2 степени тяжести. Во всей выборке больных чаще всего встречались слабость (31%), головная боль (20%), тошнота (16%), однако они во всех случаях были легкими или умеренно выраженными. Частота кожной сыпи, гипербилирубинемии и анемии была выше в группах пациентов, получавших наряду с симепревиром и софосбувиром рибавирин.

Таким образом, профиль безопасности комбинации симепревира и софосбувира в исследовании COSMOS был хорошим, однако присоединение рибавирина, особенно при 24-недельной продолжительности лечения, приводило к увеличению частоты гипербилирубинемии и анемии.

Результаты исследования COSMOS продемонстрировали высокие эффективность и безопасность комбинации симепревира с софосбувиром без рибавирина в течение 12 недель у первичных больных ХГС и больных с "нулевым" ответом на предыдущую "двойную" терапию, в том числе на стадии ЦП. Однако у больных, инфицированных HCV-1a, было отмечено снижение частоты СВО за счет увеличения частоты рецидивов при наличии исходной мутации Q80K в NS3-регионе HCV.

Исследование OPTIMIST-1

В многоцентровом, рандомизированном, открытом исследовании III фазы OPTIMIST-1 изучали эффективность и безопасность комбинации симепревира и софосбувира в течение 8 и 12 недель у больных ХГС (первичных и не ответивших на предыдущую "двойную" ПВТ) без ЦП. 75% пациентов были инфицированы HCV-1a (частота мутации Q80K в разных группах составляла 40-42%). Доля пациентов, у которых была неэффективной предыдущая "двойная" ПВТ пегинтерфероном-α/рибавирином, равнялась 26-34% в разных группах [7].

При ПВТ симепревиром и софосбувиром отмечалось быстрое снижение вирусной нагрузки. Через 4 недели лечения HCV RNA не определялась у 82-88% пациентов в разных группах. При этом частота СВО у пациентов,

ТАБЛИЦА 1. Профиль и частота (%) нежелательных явлений (НЯ) в исследовании COSMOS

	24 недели		12 недель		Все пациенты
	Сим+соф+риба	Сим+соф	Сим+соф+риба	Сим+соф	
Любые НЯ	94	94	85	71	87
Все НЯ, степень					
1-2	83	81	74	64	77
3	9	3	9	7	8
4	2	10	2	0	3
Серьезные НЯ	6	3	0	0	2
Летальный исход	2*	0	0	0	1
Отмена из-за НЯ	4**	7***	0	0	2
НЯОИ					
Кожная сыпь	19	16	20	11	17
Кожный зуд	17	3	9	14	11
Нейтропения	0	3	0	0	1
Анемия	30	3	13	0	14
Фоточувствительность	4	7	6	7	5

Примечание: *смерть от передозировки алкоголя и наркотиков, **передозировка алкоголя и наркотиков, агрессивное поведение, *** повышение активности креатинфосфокиназы и почечная недостаточность (ухудшение функции почек у больного с исходным поражение почек в рамках артериальной гипертонии, не связанное с проводимой терапией, после прекращения лечения функция почек восстановилась); сим – симепревир, соф – софосбувир, риба – рибавирин, НЯОИ – нежелательное явление, представляющее особый интерес

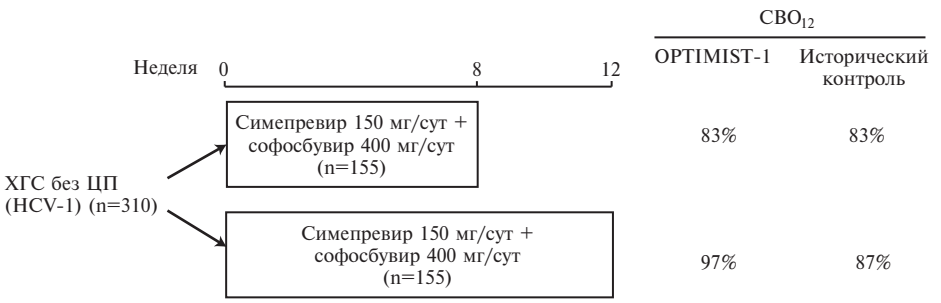

Рис. 6. Дизайн и общие результаты исследования OPTIMIST-1. ХГС – хронический гепатит С, ЦП – цирроз печени, СВО – стойкий вирусологический ответ, исторический контроль – ингибиторы протеазы + пегилированный интерферон- + рибавирин

получавших 12- и 8-недельную ПВТ, достигла 96% и 85%, соответственно. Еще у 11-16% пациентов в разных группах вирусная нагрузка через 4 недели была <25 МЕ/мл, однако HCV RNA продолжала определяться в плазме крови. У этих пациентов эффективность 12- и 8-недельной ПВТ составила 100% и 68%, соответственно. Интересно, что у всех пациентов, у которых концентрация HCV RNA через 4 недели была ⩾25 МЕ/мл (по 1% в каждой группе), был достигнут СВО (два пациента получали 12-недельную ПВТ и два – 8-недельную). Таким образом, в обеих группах наличие ответа через 4 недели лечения не имело прогностического значения.

Общая частота СВО при 12-недельной ПВТ оказалась высокой (97%) и превышала частоту СВО в "историческом" контроле (87%) (рис. 6). Последняя представляла собой среднюю частоту СВО в исследованиях NEUTRINO (пегинтерферон-α/рибавирин + софосбувир), PROMISE (пегинтерферон-α/рибавирин + симепревир) и ASPIRE (пегинтерферон-α/рибавирин + симепревир). Общая частота вирусологической неэффективности в данной группе составила 3%. При 8-недельной терапии частота СВО равнялась 83% и не превышала таковую в "историческом" контроле (83%), а общая частота вирусологической неэффективности достигла 17%.

Эффективность 12-недельной ПВТ не зависела от вирусной нагрузки через 4 недели (см. выше), наличия предыдущего опыта лечения, субгенотипа HCV-1, наличия мутации Q80K при инфицировании HCV-1a, исходной вирусной нагрузки, генотипа ИЛ-28B *rs12979860* (рис. 7), а также от расы, этнической принадлежности, индекса массы тела. Интересно, что эффективность 12-недельной ПВТ была сопоставимой у пациентов с исходной концентрацией HCV RNA ⩽ или >6 × 10^6 МЕ/мл (частота СВО – 96% и 98%, частота рецидива – 3% и 2%, сооответственно), а также у пациентов с исходной вирусной нагрузкой ⩽ или >4 × 10^6 МЕ/мл (частота СВО – 96% и 97%, частота рецидива – 2% и 3%, соответственно).

Во всех указанных выше подгруппах пациентов (сохранение виремии через 4 недели лечения, наличие опыта лечения, субгенотипы HCV-1a или 1b, наличие мутации Q80K при инфицировании HCV-1a, генотип ИЛ-28B), получавших 8-недельную ПВТ, частота СВО была ниже, а частота вирусологической неэффективности – выше, чем у больных, которым проводили 12-недельную терапию. Однако важно подчеркнуть, что при исходной вирусной нагрузке ⩽4 × 10^6 МЕ/мл эффективность 8-недельной терапии оказалась такой же высокой, как и 12-недельной (рис. 7). У пациентов с исходной вирусной нагрузкой ⩽6 × 10^6 и ⩽4 × 10^6 МЕ/мл частота СВО достигла 90% и 96%, соответственно, а частота рецидивов составила 10% и 4%. Авторы сделали вывод, что у больных с исходной вирусной нагрузкой ⩽4 × 10^6 МЕ/мл возможно применение симепревира и софосбувира в течение 8 недель. Однако

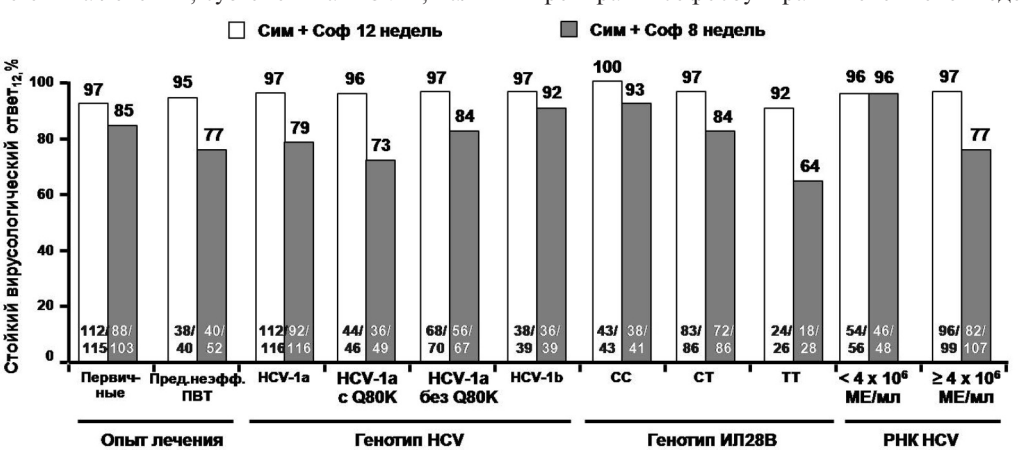

Рис. 7. Результаты исследования OPTIMIST-1 в зависимости от прогностических факторов. Сим – симепревир, Соф – софосбувир, ПВТ – противовирусная терапия

целесообразно осторожно подбирать кандидатов на “короткий” курс лечения, в частности учитывать наличие других благоприятных прогностических признаков (первичный больной, HCV-1b, отсутствие ЦП, генотип CC-ИЛ28B, быстрый вирусологический ответ).

Q80K была самой распространенной исходной мутацией в NS3-регионе HCV (42% у больных с HCV-1a). Как указано выше, в исследовании OPTIMIST-1 (т.е. у больных без ЦП) результаты 12-недельной терапии симепревиром и софосбувиром не зависели от наличия этой мутации. Зависимость эффективности 8-недельной терапии от исходной мутации Q80K не была выраженной, но все же отмечалась. Таким образом, 12-недельная терапия симепревиром и софосбувиром характеризуется высокой эффективностью у пациентов, инфицированных HCV-1a, вне зависимости от наличия мутации Q80K, однако у таких больных невозможен 8-недельный курс лечения (даже при отсутствии исходной мутации Q80K).

Все варианты вирусологической неэффективности в исследовании OPTIMIST-1 были представлены рецидивами инфекции (вирусологических “прорывов” не было). Общая частота рецидивов составила 3% и 17% у больных, получавших 12- и 8-недельную ПВТ, соответственно. Все рецидивы были зарегистрированы в течение первых 4 недель, т.е. так называемых “поздних” рецидивов не было. Тем не менее, при 8-недельной терапии у пациентов с исходной вирусной нагрузкой $<4 \times 10^6$ МЕ/мл частота рецидива составила всего 4%. Оба пациента были афроамериканцами с генотипом TT ИЛ28B, HCV-1a, один из них – с исходной мутацией Q80K. Эти данные лишний раз подчеркивают невозможность использования “короткого” курса лечения симепревиром и софосбувиром при инфекции, вызванной HCV-1a, даже если исходная виремия не превышает 4×10^6 МЕ/мл.

Частота НЯ, в основном 1 и 2 степени, была одинаковой в обеих группах (табл. 2). Два НЯ 3 степени были, вероятно, связаны с проводимой терапией: пиелонефрит (12-недельное лечение) и повышение активности амилазы (8-недельная терапия). Серьезные НЯ были отмечены у 1 больного, получавшего 12-недельную ПВТ (1%; *Clostridium difficile*-ассоциированный колит), и 3 пациентов в группе 8-недельной терапии (2%; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, маниакальное состояние, травма).

Таблица 2. Профиль и частота (%) нежелательных явлений (НЯ) в исследовании OPTIMIST-1

	12 недель лечения	8 недель лечения
Любые НЯ	66	63
Все НЯ, степень		
1-2	64	61
3	2	2
4	1*	0
Серьезные НЯ	1	2
Летальный исход	0	0
Отмена из-за НЯ	0	0
Частые (⩾10%) НЯ		
Тошнота	15	9
Головная боль	14	17
Слабость	12	15
НЯОИ		
Кожная сыпь	6	8
Кожный зуд	5	6
Фоточувствительность	1	3

Примечание: * повышение активности гамма-ГТ, не связанное с проводимой терапией

Таким образом, исследование OPTIMIST-1 показало высокую эффективность и безопасность комбинированной терапии симепревиром и софосбувиром в течение 12 недель у всех больных без ЦП с HCV-1a (вне зависимости от наличия исходной мутации Q80K) и у больных с HCV-1b. У пациентов с HCV-1b и вирусной нагрузкой $<4 \times 10^6$ МЕ/мл возможно сокращение длительности терапии симепревиром и софосбувиром до 8 недель при наличии других благоприятных прогностических признаков (первичный больной, генотип CC ИЛ28B, быстрый вирусологический ответ – снижение HCV RNA <25 МЕ/мл в течение первых 4 недель).

Исследования OPTIMIST-2

В многоцентровом, рандомизированном, открытом исследовании III фазы OPTIMIST-2 изучали эффективность и безопасность комбинированной терапии симепревиром и софосбувиром в течение 12 недель у больных с компенсированным ЦП (рис. 8). 70% из них были инфицированы HCV-1a (у 47% определялась мутация Q80K). Доля пациентов, не ответивших на предыдущую “двойную” ПВТ пегинтерфероном-α/рибавирином, составила 51%. У 18% пациентов отмечалось снижение количества тромбоцитов $<90 \times 10^9$/л, у 51% – снижение содержания альбумина в сыворотки <40 г/л, у 58% – показатель эластометрии превышал 20 кПа [8].

Лечение симепревиром и софосбувиром у больных ЦП привело к быстрому снижению вирусной нагрузки. Через 4 недели HCV RNA не определялась у 83% пациентов. При этом частота СВО составила 86% (вирусологическая неэффективность – 12%). У пациентов, у которых через 4 недели вирусная нагрузка снизилась <25 МЕ/мл, но продолжала определяться HCV RNA, эффективность комбинированной терапии составила 81% (вирусологическая неэффективность – 19%). У 1 пациента, у которого через 4 недели, виремия превышала 25 МЕ/мл, не был достигнут СВО.

В исследовании OPTIMIST-2 общая частота СВО у больных ЦП составила 83% (рис. 8) и значительно превышала таковую в “историческом” контроле (70%). Как и в исследовании OPTIMIST-1, контрольную частоту СВО рассчитывали на основании результатов исследований NEUTRINO, PROMISE и ASPIRE. Общая частота вирусологической неэффективности у больных ЦП составила 17%.

Частота СВО не зависела от субгенотипа HCV-1, но была ниже у больных, не ответивших на предыдущую “двойную” ПВТ, с количеством тромбоцитов $<90 \times 10^9$/л, генотипом TT ИЛ-28B (*rs12979860*), исход-

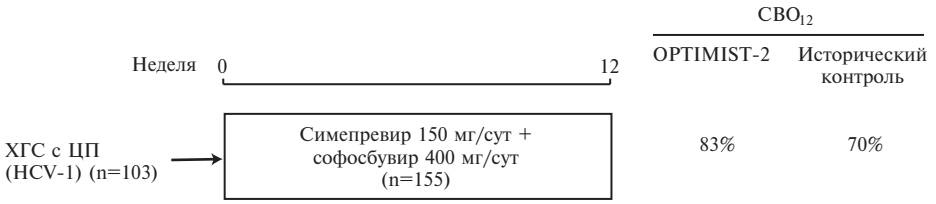

Рисунок 8. Дизайн и общие результаты исследования OPTIMIST-2. ЦП – цирроз печени, ХГС – хронический гепатит С, СВО – стойкий вирусологический ответ, исторический контроль – ингибиторы протеазы + пегилированный интерферон-α + рибавирин

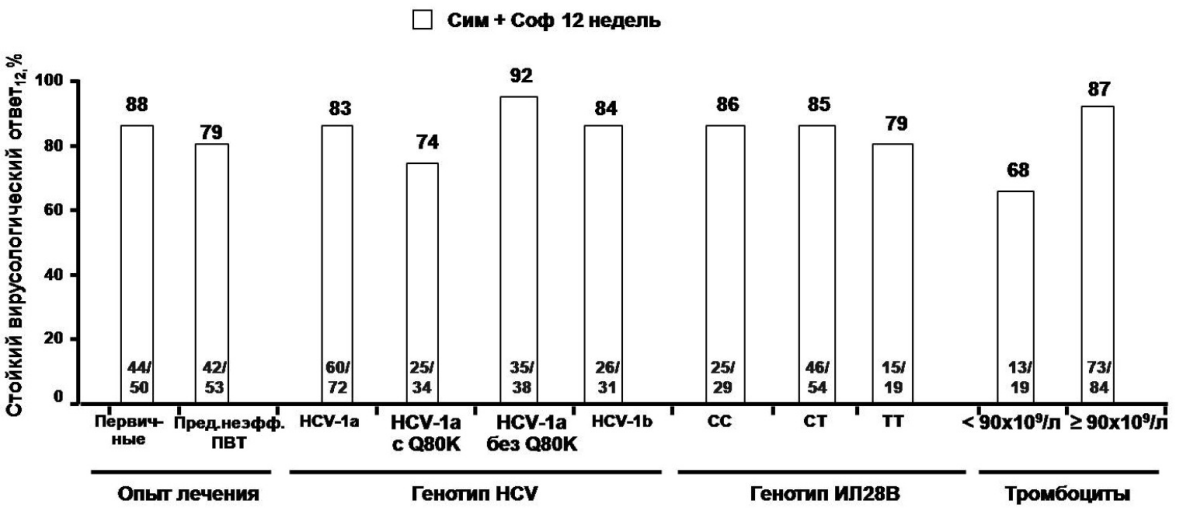

Рис. 9. Результаты исследования OPTIMIST-2 в зависимости от прогностических факторов

ной мутацией Q80K при инфицировании HCV-1a (рис. 9). В то же время у больных с HCV-1a без мутации Q80K частота СВО была выше, чем у больных с HCV-1b (рис. 9). Частота СВО снижалась у пациентов с содержанием альбумина <40 г/л – 74% (при уровне альбумина ⩾40 г/л – 94%), показателем эластометрии >20 кПа – 80% (12,5-20 кПа – 100%). В то же время эффективность ПВТ не зависела от исходной вирусной нагрузки (<6 × 10^6 МЕ/мл – 84%, вирусологическая неэффективность – 12%; ⩾6 × 10^6 МЕ/мл – 83%, вирусологическая неэффективность – 14%), пола, расы и индекса массы тела.

Таблица 3. Профиль и частота (%) нежелательных явлений (НЯ) в исследовании OPTIMIST-2

	12 недель лечения	8 недель лечения
Любые НЯ	70	63
Все НЯ, степень		
1-2	64	61
3	5	2
4	1*	0
Серьезные НЯ	5	2
Летальный исход	1**	0
Отмена из-за НЯ	3***	0
Частые (⩾10%) НЯ		
Тошнота	11	9
Головная боль	20	17
Слабость	20	15
НЯОИ		
Кожная сыпь	16	8
Кожный зуд	14	6
Фоточувствительность	5	3

Примечание: *инфицированная укушенная рана укус, **автотравма, ***инфицированная укушенная рана, авторавма с летальным исходом, кожная сыпь

Общая частота НЯ, в основном 1 и 2 степени, составила 70% (табл. 3). НЯ 3 и 4 степени отмечались у 5% пациентов, серьезные НЯ – у 5%. Все серьезные НЯ не были связаны с проводимой терапией и включали в себя целлюлит, инфицированную укушенную рану, травму конечности, автотравму с летальным исходом, анемию, некардиогенную боль в грудной клетке. Изолированная гипербилирубинемия отмечена в 2% случаев, однако увеличение содержания билирубина не превышало 2 степени. Фоточувствительность зарегистрирована у 3 больных, в том числе 1-2 степени у двух пациентов и 3 степени у одного. В редких случаях наблюдалось повышение активности амилазы и липазы без признаков панкреатита.

Таким образом, исследование OPTIMIST-2 продемонстрировало высокую эффективность и безопасность 12-недельной комбинированной терапии симепревиром и софосбувиром у больных ЦП в исходе ХГС. Однако были выделены различные факторы, позволявшие предсказать более низкую частоту СВО, прежде всего наличие исходной мутации Q80K у больных с HCV-1a. Снижение частоты СВО отмечалось также у пациентов с генотипом ТТ ИЛ28В, тромбоцитопенией <90 × 10^9/л,

ТАБЛИЦА 4. Рекомендации по использованию симепревира в комбинации с софосбувиром согласно российской инструкции по применению

Генотип	Первичные больные и больные с неэффективной “двойной” ПВТ, в том числе с ВИЧ-коинфекцией	Схема лечения и его продолжительность
HCV-1*, HCV-4	Без ЦП	Симепревир + софосбувир 12 недель
	Компенсированный ЦП (Child-Pugh A)	Симепревир + софосбувир 24 недели**

Примечание: *в случае доступности соответствующих тестов перед началом лечения необходимо определить полиморфизм NS3-Q80K у больных с HCV-1a и ЦП; **возможно лечение симепревиром + софосбувиром 12 недель при HCV-1 с уровнем альбумина не менее 40 г/л и HCV-4

сывороточным уровнем альбумина <40 г/л, показателем эластометрии >20 кПа, неэффективной “двойной” ПВТ в анамнезе, сохраняющейся виремием >25 МЕ/мл через 4 недели лечения. Лучших результатов при лечении данной категории “трудных” больных удалось достичь при инфицировании HCV-1b, генотипах CC и CT ИЛ28B, количестве тромбоцитов ⩾90 × 10^9/л, сывороточном уровне альбумина ⩾40 г/л, показателе эластометрии 12,5-20 кПа, а также у первичных больных, у которых через 4 недели не определялась HCV RNA.

Рекомендации по клиническому применению схемы симепревир + софосбувир

Опыт изучения симепревира в комбинации с софосбувиром позволил выработать рекомендации по клиническому применению данной схемы, изложенные в российской инструкции (табл. 4) [9].

Заключение

Комбинация ингибитора NS3-протеазы симепревира и нуклеозидного ингибитора NS5B софосбувира представляет один из вариантов высокоэффективной и безопасной безинтерфероновой терапии для широкого круга больных, инфицированных HCV 1 генотипа.

1. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin Microbiol Infect 2011;17(2):107-15.
2. Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2012;26(4):401-12.
3. Smith-Palmer J, Cerri K, Valentine W. Achieving sustained virologic response in hepatitis C: a systematic review of the clinical, economic and quality of life benefits. BMC Infect Dis 2015;15:19.
4. Raboisson P, de Kock H, Rosenquist A, et al. Structure-activity relationship study on a novel series of cyclopentane-containing macrocyclic inhibitors of the hepatitis C virus NS3/4A protease leading to the discovery of TMC435350. Bioorg Med Chem Lett 2008;18(17):4853-8.
5. Herbst DA, Reddy KR. Sofosbuvir, a nucleotide polymerase inhibitor, for the treatment of chronic hepatitis C virus infection. Expert Opin Investig Drugs 2013;22(4):527-36.
6. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: the COSMOS randomized study. Lancet 2014;384:1756-65.
7. Kwo P, Gitlin N, Nahass R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. Hepatology 2016;64(2):370-80.
8. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E, et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A phase 3 study (OPTIMIST-2). Hepatology 2016;64(2):360-9.
9. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения препарата Совриад.

Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic infection with hepatitis C virus genotype 1

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

A review article summarizes the results of the randomised clinical trials which studied the efficacy and safety of simeprevir plus sofosbuvir with or without ribavirin in patients with chronic infection with HCV genotype 1. An addition of ribavirin did not improve the efficacy of combination therapy. In non-cirrhotic patients with HCV infection, the antiviral treatment with simeprevir and sofosbuvir can be continued for 12 weeks. In patients with compensated liver cirrhosis, 12-week treatment with two antiviral agents is possible in the presence of favorable predictors of sustained virological response, e.g. serum albumin >40 g/L, platelet count >90 × 10^9/L, hepatic elasticity <20 kPa).

Key words. *Chronic hepatitis C, liver cirrhosis, treatment, simeprevir, sofosbuvir.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (5), 64-71.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Частота нежелательных реакций при использовании кеторолака в реальной клинической практике России: анализ спонтанных сообщений врачей по данным системы Фармаконадзора за 2011-2016 гг.

А.Е. Каратеев[1], М.В. Журавлева[2]

[1]ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой
[2]Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Цель. Изучение частоты и характера нежелательных реакций (НР), связанных с применением кеторолака в реальной клинической практике.

Материал и методы. Источником информации о НР были спонтанные сообщения российских врачей, направленные в Росздравнадзор за период с 2011 по 2016 гг.

Результаты. Всего было зарегистрировано 174 НР, возникших у 161 пациента, получавшего кеторолак внутрь или парентерально. Большинство из них (69,5%) составили аллергические реакции разной степени выраженности – от крапивницы до анафилактического шока. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта встречались гораздо реже (12,1% от общего числа сообщений). При этом желудочно-кишечные кровотечения были отмечены лишь у 5 больных. С 2011 по 2016 гг. в России было реализовано более 115 млн упаковок (таблетки и инъекционная форма) наиболее популярного генерика кеторолака – Кеторола®. Согласно приблизительным расчетам, одно спонтанное сообщение о НР приходится на 560 тыс курсов лечения кеторолаком, а спонтанное сообщение о желудочно-кишечном кровотечении – на 18 млн курсов.

Заключение. В реальной клинической практике частота НР при применении кеторолака была низкой, однако при использовании этого препарата, как и других НПВП, всегда следует учитывать возможный риск осложнений. Применение любых НПВП предполагает обязательный контроль и профилактику НР.

Ключевые слова. *НПВП, кеторолак, нежелательные реакции, аллергические реакции, желудочно-кишечный тракт, кровотечение.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (5), 72-79.

Адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе д. 34А

Кеторолак – препарат из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), который широко используется во многих странах мира для кратковременного лечения интенсивной острой боли [1,2]. Он был впервые зарегистрирован в США и начал использоваться в 1989 г., вначале для анестезиологической практики. Кеторолак быстро завоевал репутацию эффективного и надежного анальгетика. Согласно выводам обзора J. Gillis и R. Brogden при умеренно выраженной боли препарат по эффективности сопоставим с морфином, но оказывает более длительное действие. При выраженной боли кеторолак уменьшает потребность в назначении опиодных анальгетиков на 25-50%, что существенно снижает вероятность развития осложнений, связанных с использованием последних [3].

В качестве парентерального обезболивающего средства кеторолак активно применяется (как внутримышечно, так и внутривенно) как важный компонент мультимодальной анальгезии при “больших” хирургических операциях и серьезных травмах. Монотерапия кеторолаком с успехом контролирует боль после амбулаторных хирургических вмешательств (например, в стоматологии), при травматических медицинских манипуляциях и болезненных процедурах. Этот препарат применяется также для купирования почечной и билиарной колики, острой боли в спине, головной боли напряжения и мигрени, при дисменорее и т.д. Кеторолак отличается удобством применения. Так, для одного из наиболее популярных в России генериков этого препарата – Кеторола® существует полная “линейка” фармакологических форм (инъекционная, таблетки для перорального приема, трансдермальная

система), что облегчает подбор необходимого режима использования препарата в разных клинических ситуациях.

Кеторолак, как и все другие НПВП, способен вызывать ряд “класс-специфических” нежелательных реакций (НР), среди которых основное внимание уделяется риску поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Конечно, применение НПВП может сопровождаться и другими НР, но именно патология органов пищеварительной системы относится к числу наиболее частых проблем, возникающих при кратковременном использовании этих обезболивающих средств. В развитых странах мира большая часть эпизодов такого грозного осложнения, как желудочно-кишечное кровотечение, связана с приемом НПВП и низких доз аспирина. Поэтому данный аспект применения кеторолака вызывает наибольший интерес у практикующих врачей и организаторов здравоохранения [4-6].

Одним из важных элементов оценки безопасности того или иного препарата является анализ спонтанных сообщений врачей, наблюдавших связанные с ним НР в реальной клинической практике. Как известно, информирование контролирующих органов (в нашей стране это Росздравнадзор) о каждом подобном случае путем заполнения соответствующего официального бланка относится к прямым обязанностям медицинских работников. К сожалению, многие врачи в силу своей занятости или желания избежать ответственности за возможные ошибки не придерживаются данной процедуры. Из-за этого многие случаи лекарственных осложнений выпадают из поля зрения организаторов здравоохранения. Тем не менее, даже при имеющихся ограничениях этот путь сбора данных дает весьма ценную информацию о потенциально опасных, но достаточно редких НР [7,8].

Целью исследования было изучение частоты и характера НР, связанных с применением кеторолака в реальной клинической практике, на основе анализа спонтанных сообщений врачей, полученных Росздравнадзором за период с 2011 по 2016 гг.

Материал и методы

Нами был выполнен анализ серии спонтанных сообщений российских врачей о НР, связанных с использованием наиболее популярного в нашей стране генерика кеторолака – препарата Кеторол® (компания “Доктор Редди’с”). Эти данные были любезно предоставлены Росздравнадзором в виде двух сводных электронных таблиц, содержащих информацию о спонтанных сообщениях за период с мая 2011 г. по апрель 2016 г. Каждое из этих сообщений содержало пол и возраст пациента, краткое описание НР или случая неэффективности лечения, название препарата (или препаратов, если проводилась комбинированная терапия) и лекарственной формы, которые могли стать причиной данного осложнения. Был представлены исход НР (“выздоровление без последствий”, “улучшение”, “без изменений”, “выздоровление с последствиями”, “смерть”, “неизвестно” и “неприменимо”), оценка ее серьезности (“смерть”, “угроза жизни”, “госпитализация или ее продление”, “врожденные аномалии”, “инвалидность/нетрудоспособность” и “неприменимо”), а также причинно-следственная связь между НР и приемом препарата (“определенная”, “вероятная”, “возможная”, “условная” и “сомнительная”).

На основе этих данных была составлена собственная электронная база данных, которая позволила провести анализ и статистическую обработку первичного материала.

Результаты

За последние 6 лет (с 2011 по 2016 гг.) Росздравнадзор получил спонтанные сообщения о развитии НР, предположительно связанных с системным применением кеторолака, у 161 российского пациента (59,1% женщин, средний возраст – 46,7±18,2 года). Возраст больных варьировался в широких пределах. Самому старшему пациенту, у которого отмечалось развитие осложнений при использовании кеторолака, был 91 год. Были зарегистрированы два сообщения о НР (в обоих случаях – кожная аллергическая реакция) при использовании кеторолака у детей в возрасте 10 и 13 лет. Необходимо отметить, что системное применение кеторолака противопоказано у детей и подростков в возрасте до 16 лет, однако в обоих представленных случаях речь шла о самолечении.

Большинство эпизодов НР отмечены при внутримышечном введении кеторолака – 100 случаев (62,1%). Реже НР возникали на фоне перорального приема – 62 случая (38,5%) и лишь два эпизода – при внутривенном введении (1.2%). Следует отметить, что существенная часть эпизодов НР при использовании кеторолака (всего 48 случаев) наблюдалась при самолечении, когда пациенты принимали этот препарат без назначения врача (рис. 1).

Структура НР при использовании кеторолака представлена в табл. 1. Подавляющее большинство эпизодов (69,5%) от общего числа НР представляли собой аллергические реакции. Среди последних чаще всего наблюдались кожные реакции – крапивница или другие кожные высыпания с зудом или без зуда. Однако в нашем распоряжении имеется информация и о значительно более опасных осложнениях, таких как бронхоспазм, ангионевротический отек, анафилактический шок (развитие которого в одном случае привело к летальному исходу), а также один эпизод эпидермального некролиза (синдром Лайелла).

Частота НР со стороны ЖКТ при использовании кеторолака была относительно невысокой: суммарно 21

Рис. 1. Частота спонтанных сообщений о НР, связанных с кеторолаком, в зависимости от области применения

ТАБЛИЦА 1. Структура НР при использовании кеторолака (Кеторол®), зафиксированных российскими врачами за период с 2011 по 2016 гг.

НР	абс.
Аллергия	
Кожная реакция	64
Бронхоспазм	11
Ангионевротический отек	35
Анафилактический шок	10
Синдром Лайела	1
ЖКТ	
Гастралгии, диспепсия	8
Язвы	6
Кровотечение	5
Диарея	2
Нарушение функции почек	7
Повышение АЛТ/АСТ, лекарственный гепатит	4
Острая печеночная недостаточность	1
Головокружение	5
Снижение артериального давления	4
Неэффективность лечения	3
Гематологические нарушения	2
Общая слабость	2
Послеинъекционные осложнения (боль, абсцесс)	2
Кровоточивость	1
“Общее онемение”	1
Всего	174

Примечание: общее количество НР превышает число пациентов (161), поскольку у одного пациента могло наблюдаться более одной НР

эпизод (12,1%). При этом желудочно-кишечные кровотечения зарегистрировали всего у 5 пациентов: у 3 – кровотечение из язв желудка, у 1 – кровотечение из язвы толстой кишки и у 1 – мелена (источник кровотечения не указан). Следует отметить, что в одном случае причинно-следственная связь между желудочно-кишечным кровотечением и приемом кеторолака была расценена как “сомнительная”. Неосложненные язвы верхних отделов ЖКТ были выявлены у 6 пациентов. Причиной эндоскопии послужило, вероятно, появление гастралгии или иных диспепсических явлений. Все случаи желудочно-кишечных осложнений, представленные в спонтанных сообщениях, закончились выздоровлением или улучшением состояния больных.

Другие НР при применении кеторолака отмечались российскими врачами только в виде единичных эпизодов. Среди них наиболее частым осложнением было нарушение функции почек, которое наблюдалось у 7 пациентов и обычно проявляясь задержкой жидкости и повышением сывороточного уровня креатинина. Лишь в одном случае был диагностирован “интерстициальный нефрит” (подробное описание отсутствует). Сообщений о развитии острого повреждения почек (ОПП) не было. Все эпизоды нарушения функции почек закончились выздоровлением или улучшением состояния пациентов.

Развитие осложнений со стороны печени было отмечено у 5 больных, причем в 4 случаях речь шла, по всей видимости, о бессимптомном повышении аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ/АСТ). Лишь в одном случае сообщалось о развитии клинически выраженной гепатотоксической реакции – острой печеночной недостаточности.

Спонтанных сообщений о серьезных осложнениях со стороны сердечно-сосудистой системы не было. Любопытно, что среди НР при применении кеторолака не отмечено эпизодов развития артериальной гипертонии; более того, в 4 случаях наблюдалось снижение АД. В 5 случаях сообщалось о появлении головокружения, однако дополнительной информации о возможной причине этого симптома (изменение гемодинамики или неврологическое нарушение) нет.

Хотя кеторолак очень часто применяется парентерально, было зафиксировано всего 2 сообщения о местных осложнениях, возникших после введения этого препарата (боль в месте инъекции и развитие абсцесса, локализация которого не была указана).

К числу НР были также отнесены 3 сообщения об отсутствии улучшения состояния больных после применения кеторолака в терапевтической дозе. Трудно оценить, насколько недостаточное обезболивающее действие (или даже полное отсутствие эффекта) может рассматриваться как “вина” самого препарата. Ведь совершенно очевидно, что любые лекарственные средства далеко не всегда обеспечивают ожидаемый терапевтический результат, особенно в сложных клинических случаях. В качестве примера можно привести краткое описание одного из спонтанных сообщений о неэффективности кеторолака, отмеченной у 66-летнего мужчины: “Боль в результате опухолевого процесса, неэффективность лекарства, применение ЛС в дозе, превышающей допустимую инструкцией”.

Подавляющее большинство НР, связанных кеторолаком (88,4%) закончились выздоровлением или улучшением состояния пациентов (рис. 2). Только 3 эпизода привели к летальному исходу: анафилактический шок после внутривенного введения препарата, острая печеночная недостаточность и гематологические осложнения (лейкопения, тромбоцитопения с геморрагическим синдромом). В случае острой печеночной недостаточности связь между применением кеторолака и развитием осложнения была оценена как “сомнительная”, а

Рис. 2. Исходы НР, связанных с кеторолаком, %

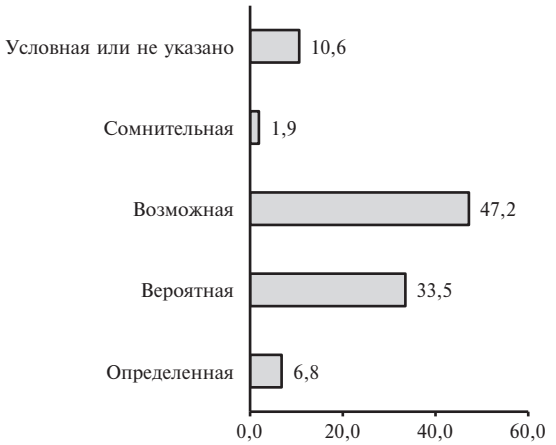

Рис. 3. Причинно-следственная связь между приемом кеторолака и развитием НР, %

пациенту, погибшему от гематологических осложнений, внутримышечно вводили не только кеторолак, но и другой НПВП – диклофенак.

Оценка причинно-следственной связи между развитием НР и использованием кеторолака представлена на рис. 3. В подавляющем большинстве случаев (80,7%) речь шла о "возможной" или "вероятной" связи. Лишь в очень небольшом числе сообщений (6,8%) связь между приемом кеторолака и развитием НР не вызывала сомнений и трактовалась как "определенная". Около 10% врачей, отправлявших сообщения о НР, не смогли определить степень связи между осложнением и приемом препарата и не стали заполнять соответствующую графу.

Обсуждение

Все эффективные лекарственные средства могут вызывать НР, и кеторолак не является исключением из этого правила. Но профиль безопасности препарата определяется не абстрактной возможностью развития тех или иных осложнений, а их реальной частотой в соответствующей популяции. В этом плане интересно сопоставить данные о числе спонтанных сообщений о НР при приеме кеторолака с объемом его использования в России. Так, согласно информации, представленной компанией Доктор Редди'с, в России с 2011 по 2016 гг. было реализовано 115 166 710 упаковок Кеторола® – 100 808 253 упаковок таблеток и 14 358 457 упаковок ампул с раствором для инъекций (рис. 4). Кеторолак предназначен лишь для кратковременного применения, поэтому одна реализованная упаковка препарата теоретически должна соответствовать одному лечебному курсу. В действительности ситуация может быть несколько иной. Как указано выше, многие пациенты принимали кеторолак самостоятельно без рекомендации врача и даже использовали его у детей, хотя этот препарат не разрешен для педиатрической практики. Поэтому нельзя исключить, что часть "потребителей" принимали кеторолак более длительно, чем указано в инструкции (речь, конечно же, идет о таблетках). Это означает, что лечебный курс будет соответствовать не одной, а нескольким упаковкам препарата. С другой стороны, часть упаковок кеторолака, приобретенная лечебными учреждениями или самими пациентами "про запас", могла быть не использована и впоследствии утилизирована по окончании срока годности. Четких данных по длительному применению и нецелевым "потерям" приобретенного кеторолака мы не имеем, поэтому будет разумным считать их равными не более 20% от общего числа проданных упаковок. Исходя из этого, за последние 6 лет в России могло быть проведено около 90 млн курсов лечения кеторолаком. Соответственно, одно спонтанное сообщение о НР приходится на 560 тыс., а спонтанное сообщение о желудочно-кишечном кровотечении – на 18 млн курсов приема этого препарата.

Наибольшее число спонтанных сообщений о НР, связанных с кеторолаком, представляло описание аллергических реакций. Это осложнение наблюдается, хотя и относительно редко, при использовании любых препаратов данной лекарственной группы. Развитие кожных реакций, анафилаксии и бронхоспазма при лечении НПВП связано с двумя основными патологическими механизмами. Первый из них предполагает классическую идиосинкразию, т.е. реакцию, обусловленную иммунологическими процессами, такими как IgE-опосредованная дегрануляция тучных клеток или формирование иммунных комплексов, в которых молекула НПВП выступает как составная часть антигена [9,10]. Другой путь связан с т.н. "псевдоаллергическими" реакциями и специфичен для НПВП. Как известно, основное фармакологическое действие этих препаратов связано с блокадой циклооксигеназы (ЦОГ) и подавлением синтез простагландинов. При этом повышается концентрация предшественников последних – эйкозаноидов (метаболитов полиненасыщенных жирных кислот), которые служат субстратом для другого фермента – 5-липоксигеназы. В результате смещается метаболизм эйкозаноидов в сторону синтеза

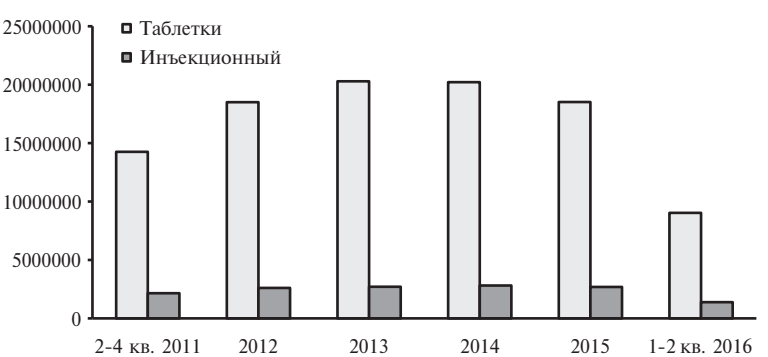

Рис. 4. Объем продаж Кеторола® в России: 2-4 квартал 2011 г. – 1-2 квартал 2016 гг. (число упаковок)

лейкотриенов, которые являются важнейшими медиаторами аллергических реакций. Лейкотриены вызывают бронхоспазм и участвуют в развитии кожных реакций, повышая проницаемость сосудов и вызывая хемотаксис лейкоцитов. Реализация этого механизма в основном связана с блокадой "конститутивной" ЦОГ-1, поэтому развитие таких осложнений более характерно для неселективных ингибиторов ЦОГ-2, к которым относится и кеторолак [11,12].

На уровне популяции НПВП, как наиболее "востребованный" класс лекарственных средств, достаточно часто становятся причиной развития аллергических (или псевдоаллергических) реакций. Это показывает, например, работа E. Faria и соавт. из Португалии, которые проанализировали характер и причины 313 случаев анафилаксии, отмеченных за четырехлетний период. В 92,2% случаев прием препарата вызывал поражение кожи и слизистых оболочек, в 80,4% – симптомы респираторных заболеваний. В большинстве случаев причиной аллергической реакции был прием НПВП (47,9%), на втором месте оказались антибиотики (35,5%), на третьем – местные анестетики (6,1%) [13].

Аналогичные данные были получены E. Jares и соавт., которые оценивали причины развития аллергических реакций, ставших причиной госпитализации 862 больных в отделения интенсивной терапии госпиталей 11 латиноамериканских стран. В большинстве случаев развитие этого осложнения было связано с применением НПВП (52,3%), на втором месте находились антибиотики (23.9%) [14]. Иные данные были получены J.Renaudin и соавт. из Франции, которые провели анализ 333 случаев тяжелых аллергических реакций, наблюдавшихся с 2002 по 2010 г. и включавших в себя анафилактический шок (76,6%), тяжелые системные реакции (10,5%), отек гортани (9,0%), серьезный бронхоспазм (2,1%) и смертельные случаи, связанные с анафилаксией (1,8%). НПВП заняли третье место среди причин этих осложнений (10,2%), средства, используемые в анестезиологии, мышечные релаксанты, анестетики и латекс – второе (15,0%), а антибиотики, наиболее часто амоксициллин – первое (49,6%) [15].

К нашему удивлению, осложнения со стороны пищеварительной системы относительно редко становились причиной спонтанных сообщений о негативном действии кеторолака. За 6 лет Росздравнадзор получил информацию лишь о 5 эпизодах желудочно-кишечных кровотечений, связанных с этим препаратом. Это ничтожное значение, учитывая количество реализованного за это время кеторолака и хорошо известную взаимосвязь между приемом НПВП и развитием желудочно-кишечных осложнений. Конечно, можно объяснить столь малое количество спонтанных сообщений пассивностью российских врачей, не желающих брать на себя лишнюю работу по информированию контролирующих органов. С другой стороны, желудочно-кишечное кровотечение является тяжелой патологией, не менее опасной, чем анафилаксия. Во многих случаях (хотя, конечно, далеко не во всех) роль приема НПВП как причины желудочно-кишечного кровотечения не вызывает сомнения ни у врача, ни у пациента. Поскольку речь идет о явной лекарственной патологии, то необходимость информирования Росздравнадзора представляется очевидной, как и в случае развития аллергической реакции. И если бы желудочно-кишечные кровотечения при использовании кеторолака встречались в реальной практике очень часто, то спонтанных сообщений должно было быть гораздо больше.

Вопрос о реальном риске развития осложнений со стороны ЖКТ при использовании кеторолака требует серьезного обсуждения. По распространенному мнению, этот препарат является одним из наиболее небезопасных в плане развития НПВП-гастропатии. Данное представление поддерживается результатами ряда эпидемиологических исследований, например, мета-анализа 28 популяционных исследований, в которых оценивалась связь между приемом НПВП и развитием желудочно-кишечного кровотечения (проект "SOS"). Согласно расчетам авторов, уровень риска для кеторолака был одним из наиболее высоких. Показатель относительного риска (ОР) для этого препарата составил 11,5 (95% доверительный интервал [ДИ] 5,56–23,78), а для диклофенака – 3,34 (95% ДИ 2,79–3,99) [16].

Однако необходимо обратить внимание на очевидное расхождение результатов оценки частоты желудочно-кишечных осложнений кеторолака при анализе спонтанных сообщений или ретроспективном изучении популяционных выборок и в ходе проспективных контролируемых исследований. Так, с 1995 по 1998 гг. в Италии были проведены 3 крупных популяционных исследования (случай-контроль), в которых оценивали относительный риск серьезных желудочно-кишечных осложнений при использовании различных НПВП. В работе G. Traversa и соавт. исследуемую группу составили 600 жителей Рима, у которых при эзофагогастродуоденоскопии были выявлены язвы или эрозии пищевода, желудка или двенадцатиперстной кишки, а контрольную группу – 6000 пациентов, соответствующих им по возрасту и полу. Факт приема НПВП определяли в соответствии с государственным реестром по выписке рецептов. Если проведение эзофагогастродуоденоскопии и назначение НПВП приходилось на один календарный месяц, то развитие патологии ЖКТ связывали именно с негативным влиянием этих препаратов. Риск развития эрозий и язв для всех НПВП в среднем составил (отношение шансов – ОШ) 1,9. На фоне приема кеторолака он оказался значительно выше (4,9), что позволило авторам сделать заключение об особой "гастротоксичности" этого препарата [17].

В 1998 г. F. Menniti-Ippolito и соавт. проанализировали частоту госпитализаций по поводу желудочно-кишечного кровотечения или перфорации язвы среди 201357 жителей провинции Умбриа, которым в 1993-1994 гг. назначали НПВП. Риск госпитализации (ОШ) на фоне приема НПВП в среднем составил 4,2, а при использовании кеторолака – 8,3. Последний показатель был существенно выше, чем при лечении всеми осталь-

ными НПВП, за исключением пироксикама (ОШ 7,0) [18].

В том же году были опубликованы данные L. Garcia-Rodriguez и соавт., которые оценивали риск госпитализации по поводу серьезных желудочно-кишечных осложнений в другом регионе Италии (Фриули – Венеция – Джулия). Исследуемую группу составили 1505 пациентов, которые были госпитализированы в период с 1991 по 1995 гг. по поводу желудочно-кишечного кровотечения или перфорации язвы, контрольную группу – 20000 жителей того же региона. Прием НПВП определяли на основании регистра выписанных рецептов. Всего было зарегистрировано 119 госпитализаций, совпавших по времени с фактом приема НПВП. Средний риск желудочно-кишечных осложнений для всех НПВП оказался очень близким к таковому в исследовании F. Menniti-Ippolito и соавт. (ОШ 4,4), однако при применении кеторолака он был еще выше – 24,7 [19].

Эти данные, полученные в трех популяционных исследованиях, имеют очень важное значение, но вызывают определенные сомнения. Так, основным методом подтверждения "виновности" этого препарата было примерное совпадение сроков выписки рецепта и развития осложнения со стороны ЖКТ. Но, поскольку кеторолак назначают на короткий срок (во всех исследованиях – менее недели), то ошибка могла быть очень существенной. Следует также обратить внимание, что результаты этих исследований основаны на оценке очень небольшого абсолютного числа наблюдений. Так, в популяционных исследованиях F. Menniti-Ippolito и L. Garcia-Rodriguez L. (суммарно исследуемая популяция в двух регионах – 1 260 000 человек) ассоциированные с кеторолаком желудочно-кишечные осложнения были отмечены всего в 6 и 11 случаях, соответственно.

Совершенно иные данные в отношении риска желудочно-кишечных осложнений при использовании кеторолака были получены в проспективных исследованиях. Обширный материал для анализа дает масштабная работа B. Strom и соавт., в ходе которой за период с 1991 по 1993 гг. в 35 госпиталях Филадельфии (США) оценивали НР при проведении 10272 курсов лечения кеторолаком в послеоперационном периоде. Контролем служили 10247 курсов применения опиоидов с аналогичной целью в группе пациентов, не отличавшейся от основной группы по полу и возрасту. Риск развития желудочно-кишечного кровотечения на фоне приема кеторолака оказался достаточно низким (ОШ 1,30), а риск кровотечения в области операционной раны вообще не отличался от такового при приеме опиоидов (ОШ 1,02). Частота кровотечений увеличивалась с возрастом (у пациентов в возрасте ⩾75 лет ОШ составило 1,66). Также была показана четкая связь между дозой препарата и развитием кровотечений – как из ЖКТ, так и из области послеоперационной раны ($p<0,001$). Короткий курс лечения кеторолаком был более безопасным: при длительности анальгетической терапии менее 5 дней риск желудочно-кишечного кровотечения (ОШ) составил 1,17, в то время как при приеме более 5 дней – 2,2. Ассоциации между длительностью приема препарата и риском послеоперационного кровотечения выявлено не было [20].

В пользу кеторолака свидетельствуют и данные знаменитого исследования J. Forrest и соавт., в котором приняли участие 49 госпиталей в Бельгии, Финляндии, Ирландии, Италии, Португалии, Испании, Швейцарии и Великобритании. Авторы оценивали нежелательные эффекты кеторолака, который применяли в качестве анальгетика после "больших" хирургических операций (в том числе абдоминальных и кардиохирургических). Исследуемую группу составили 11245 больных, 5634 из которых получали кеторолак (парентерально 1-2 дня в дозе до 90 мг/сут и затем 1-7 дней перорально в дозе до 40 мг/сут). Препаратами сравнения были НПВП, которые чаще всего применяются в Европе для ургентного обезболивания – диклофенак (парентерально 1-2 дня в дозе до 150 мг/сут и затем 1-7 дней перорально в дозе до 150 мг/сут) и кетопрофен (парентерально 1-2 дня в дозе до 200 мг/сут и затем перорально 1-7 дней в дозе до 200 мг/сут) [21]. Девятнадцать больных из исследуемой группы умерли. Ни в одном случае летальный исход нельзя было связать напрямую с неблагоприятным действием лекарств. Причинами смерти были остановка сердца у 10 больных, сепсис у 3, тромбоэмболия легочной артерии у 2, по одному случаю пришлось на интраоперационное кровотечение, ОПП на фоне сепсиса и метастазы карциномы. Серьезные НР были отмечены у 155 (1,4%) больных. Самым частым серьезным осложнением было послеоперационное кровотечение, которое развилось у 117 (1,04%) больных. Аллергические реакции отмечались у 12 (0,12%) пациентов, ОПП – у 10 (0,09%). Самым редким осложнением оказалось желудочно-кишечное кровотечение, которое возникло лишь у 4 (0,04%) больных, причем не было ни одного случая на фоне приема кеторолака. Достоверной разницы частоты смерти пациентов и НР между различными НПВП выявлено не было. Таким образом, проведенное исследование позволило утверждать, что короткий курс приема кеторолака очень редко сопровождается серьезными побочными эффектами, которые возникают не чаще, чем при лечении другими НПВП [21].

Недавно были опубликованы данные мета-анализа 27 рандомизированных клинических исследований (n=2314), в которых изучали безопасность кеторолака при периоперационном обезболивании. Полученные данные также подтверждают благоприятный профиль безопасности этого препарата. Послеоперационное кровотечение было отмечено у 33 (2,5%) больных, получавших кеторолак, и 21 (2,1%) больного из контрольной группы (ОШ 1,1; 95% ДИ 0,61-2,06) [22].

Другие осложнения при использовании кеторолака отмечались в единичных случаях. Этот препарат, как и другие НПВП, может в ряде случаев негативно влиять на функцию почек. Однако этот побочный эффект, несмотря на отдельные сообщения о возможности раз-

вития ОПП даже после кратковременного использования кеторолака, никогда не вызывал, в отличие от желудочно-кишечных осложнений, серьезного беспокойства медицинской общественности. По данным исследования J. Forrest и соавт., нарушения функции почек у больных, получавших кеторолак, возникали не чаще, чем на фоне приема диклофенака и кетопрофена [21].

В рамках "Филадельфийского" исследования H. Feldman и соавт. оценили частоту нарушений функции почек на фоне 10219 курсов лечения кеторолаком. Контрольную группу составили пациенты, получавшие в качестве анальгетиков опиоиды. Осложнения со стороны почек при использовании кеторолака были выявлены у 1,1% больных, а частота их развития не отличалась от контроля. Однако, при увеличении длительности приема препарата частота дисфункции почек возрастала (менее 5 дней – ОШ равнялось 1,00, более 5 дней – 2,08) [23].

A. Lee и соавт. провели мета-анализ 23 рандомизированных клинических исследований (всего 1459 больных), в которых имелись данные о влиянии различных НПВП, используемых в послеоперационном периоде, на функцию почек. Все изучаемые НПВП (кеторолак, диклофенак, кетопрофен и ибупрофен) иногда снижали экскрецию натрия и калия, а также клиренс креатинина, однако эти изменения не имели существенного клинического значения. Так, в анализируемых исследованиях не было отмечено ни одного случая развития ОПП, потребовавшего проведения диализа. Кроме того, при лечении любыми НПВП, включая кеторолак, не было зарегистрированного значимого повышения уровня креатинина по сравнению с плацебо [24].

Сообщений о гепатотоксичности кеторолака очень мало. В цитированном выше "Филадельфийском" исследовании (сравнение эффективности и безопасности 10272 курсов лечения кеторолаком и 10247 курсов приема опиоидов) частота осложнений со стороны печени составила 1,0% и 1,2%, соответственно, т.е. гепатотоксические осложнения реже возникали у больных, получавших кеторолак (ОШ 0,77) [25]

Важно отметить, что в структуре спонтанных сообщений не было эпизодов сердечно-сосудистых осложнений. Как известно, этот аспект безопасности НПВП в последнее время привлекает пристальное внимание практикующих врачей и организаторов здравоохранения. Теоретически кеторолак должен быть безопаснее других НПВП, поскольку является неселективным ингибитором ЦОГ-2. Подтверждением этого может быть анализ S. Kimmel и соавт., выполненный в рамках "Филадельфийского" исследования. Авторы оценили частоту инфаркта миокарда у больных, получавших в послеоперационном периоде кеторолак (10219 курсов) и опиоиды (10145 курсов). Инфаркт миокарда развился у 18 (0,2%) и 45 (0,4%) больных, соответственно ($p<0,001$). Это позволило авторам исследования сделать весьма оптимистичный вывод, что кеторолак не только не повышает, но даже способен снижать риск развития сердечно-сосудистых катастроф [26].

Большой интерес в плане оценки кардиологической безопасности кеторолака представляет работа C. Avellaneda и соавт., которые изучали влияние внутривенного введения 30 мг кеторолака, 2000 г метамизола и 1000 мг пропацетамола на АД и сердечный выброс после кардиохирургических операций. Достижение анальгетического эффекта препаратов не ассоциировалось со значимыми изменениями гемодинамики [27].

В структуре спонтанных сообщений о НР при приеме кеторолака присутствуют два эпизода гематологических осложнений – лейкопения и сочетание лейкопении и тромбоцитопении с развитием геморрагического синдрома. Миелотоксичность относится к числу редких, но возможных осложнений НПВП и наиболее характерна для метамизола, индометацина и пиразолоновых производных [4]. При использовании кеторолака данные осложнения встречаются очень редко. В доступных литературных источниках нам удалось найти описание лишь двух подобных случаев [28,29].

Заключение

Анализ спонтанных сообщений российских врачей о НР, связанных с использованием Кеторола (МНН: кеторолак), свидетельствует о низкой частоте тяжелых осложнений со стороны ЖКТ на фоне приема этого препарата. Большинство НР были представлены различными аллергическими реакциями, в том числе такими серьезными состояниями, как ангионевротический отек и анафилактический шок. Однако, учитывая чрезвычайно большой объем продаж кеторолака в нашей стране, исчисляющийся десятками миллионов упаковок в год, частота этих осложнений в популяции представляется незначительной. Другие серьезные НР со стороны почек, печени и кроветворной системы встречались в единичных случаях. Тем не менее, рациональное применение кеторолака, как и любых других НПВП, должно включать тщательный анализ факторов риска, обязательный контроль за состоянием пациента в процессе лечения, а также (при необходимости) медикаментозную профилактику возможных лекарственных осложнений.

1. Каратеев А.Е. Кеторолак в клинической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2011;4:81-5
2. Vadivelu N, Gowda AM, Urman RD, et al. Ketorolac tromethamine – routes and clinical implications. Pain Pract 2015;15(2):175-93.
3. Gillis J, Brogden R. Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetics and therapeutics use in pain management. Drugs 1997;53:139-88.
4. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. Клинические рекомендации "Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике". Современная ревматология 2015;1:4-24.
5. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of fastrointestinal, cardiovascular and renal complications. J Pharm Pharm Sci 2013;16(5):821-47.
6. Goldstein JL, Cryer B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. Drug Healthc Patient Saf 2015;7:31-41.
7. Муравьев Ю.В., Дыдыкина И.С., Новоселова Т.М. Нежелательные лекарственные реакции у стационарных больных с ревматическими заболеваниями. Клин фармакол тер 2004;2:68-70.
8. Дыдыкина И.С., Дыдыкина П.С., Муравьев Ю.В. Основы изучения безопасности лекарственных средств. Спектр редких и неожиданных неблаго-

приятных реакций бисфосфанатов. Современная ревматология 2011; 4:79-86.
9. Lerch M. Drug-induced angioedema. Chem Immunol Allergy 2012;97:98–105.
10. Warrington R, Silviu-Dan F. Drug allergy. Allergy Asthma Clin Immunol 2011;7(Suppl 1): P. S10.
11. Obase Y, Matsuse H, Shimoda T, et al. Pathogenesis and management of aspirin-intolerant asthma. Treat Respir Med 2005;4(5):325–36.
12. Mashima R, Okuyama T. The role of lipoxygenases in pathophysiology; new insights and future perspectives. Redox Biol 2015;6:297-310.
13. Faria E, Rodrigues-Cernadas J, Gaspar A, et al. Drug induced anaphylaxis survey in Portuguese Allergy Departments. J Investig Allergol Clin Immunol 2014; 24(1):40-8.
14. Jares EJ, Sánchez-Borges M, Cardona-Villa R, et al. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;113(3):282-9.
15. Renaudin JM, Beaudouin E, Ponvert C, et al. Severe drug induced anaphylaxis: analysis of 333 cases recorded by the Allergy Vigilance Network from 2002 to 2010. Allergy 2013;68(7):929–37.
16. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). Drug Saf 2012;35(12):1127-46.
17. Traversa G, Walker AM, Ippolito FM, et al. Gastroduodenal toxicity of different nonsteroidal antiinflammatory drugs. Epidemiology 1995;6:49-54.
18. Menniti-Ippolito F, Maggini M, Raschetti R, et al. Ketorolac use in outpatients and gastrointestinal hospitalization: a comparison with other non steroidal anti-inflammatory drugs in Italy. Eur J Clin Pharmacol 1998;54:393-7.
19. Garcia Rodriguez LA, Cattaruzzi C, Tronconi MG, Agostinis L. Risk of hospitalizations for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. Arch Intern Med 1998;158:33-9
20. Strom BL, Berlin JA, Kinman JL, et al. Parenteral ketorolac and risk of gastrointestinal and operative site bleeding. A postmarketing surveillance study. JAMA 1996;275:376-82.
21. Forrest J, Camu F, Greer IA. Ketorolac, diclofenac, and ketoprofen are equally safe for pain relief after major surgery. Brit J Anaesth 2002;88:227-33.
22. Gobble RM, Hoang HL, Kachniarz B, Orgill DP. Ketorolac does not increase perioperative bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. Plast Reconstr Surg 2014;133(3):741-55.
23. Feldman HI, Kinnman JL, Berlin JA, et al. Parenteral ketorolac: the risk for acute renal failure. Ann Intern Med 1997;127:493-4.
24. Lee A, Cooper M, Craig J, et al. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. Cochrane Database Syst Rev 2007(2):CD002765.
25. Hennessy S, Kinman JL, Berlin JA, et al. Lack of hepatotoxic effects of parenteral ketorolac in the hospital setting. Arch Intern Med 1997;157(21):2510-4.
26. Kimmel SE, Berlin JT, Kinman JL, et al. Parenteral ketorolac and risk of myocardial infarction. Pharm Drag Saf 2002;11:113-9.
27. Avellaneda C, Gomez A, Martos F, et al. The effect of a single intravenous dose of metamizol 2 g, ketorolac 30 mg and propacetamol 1 g on hemodynamic parameters and postoperative pain after heart surgery. Eur J Anesthesiol 2000;17: 85-90.
28. Aragoneses Isabel CM, Geijo Martínez MP, Roldán Montaud A. [Bone marrow toxicity caused by ketorolac]. [Article in Spanish] An Med Interna 1994; 11(12):617.
29. Navarro-Martínez R, Chover-Sierra E, Cauli O. Non-chemotherapy drug-induced agranulocytosis in a tertiary hospital. Hum Exp Toxicol 2016;35(3): 244-50.

Adverse drug reactions in patients treated with ketorolac in real life practice: analysis of spontaneous reports in 2011-2016

A.E. Karateev, M.V. Zhuravleva

Aim. To evaluate the occurence and types of adverse drug reactions (ADRs) reported in patients receiving ketorolac in real life practice.

Material and methods. We studied the spontaneous reports of ADRs which were submitted to the Russian regulatory authorities from 2011 to 2016.

Results. There were 174 ADR in 161 patients who were treated with oral or parenteral ketorolac. The majority of them (69.5%) were mild to severe allergic reactions, e.g. from urticaria to anaphylactic shock. The gastrointerstinal disoders were less common (12.1%). Only 5 patients developed gastrointestinal bleedings. From 2011 to 2016 over 115 mln packs of the most popular generic ketorolac (Ketorol®) were sold in Russia. Therefore, the calculated incidence of spontaneous reports of ADR was 1 per 560 000 courses of treatment with ketorolac, while the incidence of gastrointestinal bleeding reports was only 1 per 18 000 000 courses.

Conclustion. The rate of spontaneous ADR reports in patients receiving ketorolac in real life practice was low. However, a risk of adverse events should be carefully taken into account during treatment with ketorolac and any other NSAID.

Key words. *NSAIDs, ketorolac, adverse drug reactions, allergic reactions, gastrointestinal bleedings.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (5), 72-79.

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Комплексная клинико-экономическая экспертиза применения омализумаба при тяжелой неконтролируемой бронхиальной астме в России

А.С. Колбин[1,2], Л.С. Намазова-Баранова[3,4,5], Е.А. Вишнева[3], М.Ю. Фролов[6], Т.Л. Галанкин[1], А.А. Алексеева[3,4], Е.А. Добрынина[3]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова
[2] Санкт-Петербургский государственный университет, [3] Научный центр здоровья детей, Москва
[4] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
[5] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва
[6] Волгоградский государственный медицинский университет

Цель. Клинико-экономическая оценка целесообразности применения омализумаба у детей и взрослых с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой (БА).

Материал и методы. На основе математического моделирования с марковскими циклами и 2- и 5-летним горизонтом были проведены анализ эффективности и полезности затрат, анализ влияния на бюджет и анализ чувствительности. Рассчитывали прямые и непрямые затраты.

Результаты. Стратегия "омализумаб + стандартная терапия" экономически целесообразна у детей с высокой потребностью в оказании скорой медицинской помощи и госпитализациях (⩾9 в год) при применении омализумаба в средней дозе 558 мг/мес, а также у взрослых пациентов, нуждающихся в приеме пероральных кортикостероидов, у которых частота госпитализаций составляет более 4 в год, а средняя доза омализумаба – 300 мг/мес. Анализ влияния на бюджет не выявил критического увеличения затрат системы здравоохранения. Лечение омализумабом на 45% снижает прямые затраты, связанные с частыми обострениями, госпитализациями, визитами к врачу, объемом гормональной и симптоматической терапии, и на 43% снижает непрямые затраты.

Ключевые слова. *Фармакоэкономика, математическое моделирование, бронхиальная астма, омализумаб.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (5), 80-85.

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

Бронхиальная астма (БА) – одно из значимых заболеваний для системы здравоохранения любой страны [1-4]. Так, результаты эпидемиологического исследования, проводившегося в рамках программы ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) в Российской Федерации (РФ), показали, что распространенность БА у детей сопоставима в разных регионах страны и составляет от 10,6 до 16,9% [3]. По данным исследования НИКА, течение БА было расценено как тяжелое у 15% пациентов, средне-тяжелое – у 68% и легкое – у 17%. При этом, контроль БА согласно критериям GINA был определен как полный у 23% пациентов и частичный – у 35%, в то время как у 42% пациентов он не был достигнут [2].

В настоящее время предусмотрено несколько вариантов оптимизации терапии для пациентов, у которых не удается достичь достаточного контроля БА. Речь идет о системных глюкокортикостероидах (ГКС), антагонистах лейкотриеновых рецепторов, длительно действующих антихолинергических лекарственных средствах (ЛС), моноклональных антителах к иммуноглобулину класса Е (омализумаб) [1]. Использование последних сопряжено с дополнительными финансовыми затратами, что определяет необходимость проведения фармакоэкономической оценки для подтверждения обоснованности применения моноклональных антител к IgE. В настоящее время на рынке Российской Федерации присутствует единственный представитель

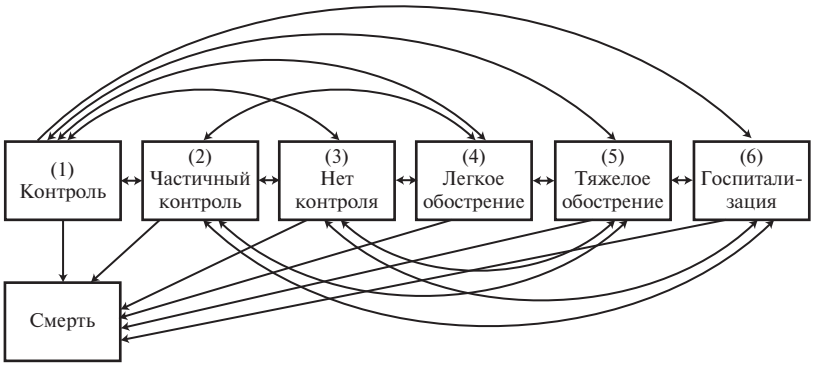

Рис. 1. Структура марковских переходов (состояний модели) для неконтролируемой БА. 1-3 - степень контроля над БА (контроль, частичный, потеря контроля) по опроснику ACQ, 4 - легкое обострение, 5 - тяжелое обострение, не требующее госпитализации, 6 - тяжелое обострение, требующее госпитализации

данного класса – омализумаб.

Целью настоящего исследования была фармакоэкономическая оценка различных стратегий лечения детей и взрослых с тяжелой БА неконтролируемого течения.

Материал и методы

Проведена клинико-экономическая экспертиза различных медицинских технологий лечения больных БА в Российской Федерации (РФ) на основе математического моделирования с использованием методов анализа влияния на бюджет (BIA – budget impact analysis), "затраты эффективность" (CEA – cost-effectiveness analysis) и "затраты-полезность" (CUA – cost-utility analysis). Рассчитывали коэффициенты полезности затрат (CUR) и эффективности затрат (CER) [5-7]. Результаты оценивали по показателю "порог готовности общества платить" за дополнительный год качественно прожитой жизни (порог фармакоэкономической целесообразности, cost-effectiveness threshold), рассчитываемый как трехкратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения. Перспективой исследования для CUA и CEA были перспектива системы здравоохранения и перспектива общества в целом, для BIA – перспектива системы здравоохранения. Ставка дисконтирования затрат и исходов лечения – 3,5% в год, ставка дисконтирования недополученного ВВП – ставка рефинансирования по данным Центрального банка РФ за 2015 год (8,25% в год).

Дизайн исследования. Моделирование основывалось на опыте применения омализумаба в Научном центре здоровья детей (НЦЗД) Минздрава РФ в 2007-2015 гг. (возраст 6-17 лет, n=97); результатах европейского рандомизированного клинического исследования IA-05EUP (дети в возрасте 6-11 лет, группа омализумаба n=421, группа плацебо n=192) [8]; результатах проспективного наблюдательного исследования eXpeRience [9] и ряда других исследований [10,11]. Детальные результаты фармакоэкономической оценки каждой популяции опубликованы ранее в течение последнего года [12-14].

В соответствии с результатами, предоставленными НЦЗД, у детей средняя частота госпитализаций до назначения омализумаба составляла 9,4 в год, средняя доза препарата – 558 мг/мес. Также рассматривали взрослых пациентов, перенесших 4 и более госпитализаций за год и получающих пероральные ГКС. Им требуется в среднем 300 мг омализумаба в месяц (от 150 до 600 мг).

Оценивали стоимость каждой стратегии лечения пациента целевой группы и рассчитывали суммарные затраты при применении сравниваемых стратегий. Критерии эффективности лечения: полезность одного года качественной жизни [QALYs (Quality-Adjusted-Life-Years) – возвращенные годы полноценной жизни], частота тяжелых обострений, частота назначения высоких доз ингаляционных ГКС, качество жизни [15], уровень контроля над БА по баллам ACQ (Asthma Control Questionnaire – опросник, предназначенный для оценки контроля над астмой) [10,11]. Перечень затрат составлен на основании тарифного соглашения территориального фонда обязательного медицинского страхования (ТФОМС) по Санкт-Петербургу за 2015 г.; программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 г. и на плановый период 2015 и 2016 гг. [16]; государственных закупок [17]; данных государственного реестра предельных отпускных цен [18].

К прямым затратам (ПЗ) относили стоимость курса терапии исследуемыми ЛС; затраты на обследование перед проведением лечения; стоимость сопутствующей медикаментозной терапии; коррекцию нежелательных явлений (НЯ). К непрямым затратам (НЗ) относили затраты фонда социального страхования (ФСС) на выплату пособия по временной нетрудоспособности и недополученный за год объем ВВП. Горизонт моделирования составил 2 года и 5 лет.

Медицинские технологии. *Стратегия 1: Стандартная терапия*, под которой понимали комбинированную базисную терапию агонистами β_2-адренорецепторов длительного действия + ингаляционными ГКС; 35% больных принима-

ТАБЛИЦА 1. Оценка количества больных тяжелой неконтролируемой атопической БА в Российской Федерации

	БА	Тяжелая неконтролируемая атопическая БА
Дети в возрасте 6-17 лет [3,22,24]		
Данные Минздрава РФ (пациенты, стоящие на учете)*	228 403	20 145–21 264
Данные эпидемиологических исследований	1 516 119	133 722–141 151
Взрослые в возрасте 18-84 лет [22]		
Данные Минздрава РФ (пациенты, стоящие на учете)*	1 039 593	70 602–74 168
Данные эпидемиологических исследований	5 714 563	388 098–407 699

Примечание: *не учтено население Крыма; БА - бронхиальная астма

ТАБЛИЦА 2. Стоимость стандартной терапии БА (ингаляционные ГКС + длительно действующие агонисты β_2-адренорецепторов)

Торговое название ЛС	МНН, упаковка, кол-во доз	Доза	Цена упаковки, руб.	Цена за цикл (7 дней), руб.
Симбикорт	Будесонид 160 мкг + формотерол 4,5 мкг, 120 доз	Дети (от 12 лет): 1500 мкг/сут Взрослые: 5 доз/сут (800 мкг будесонида/сут)	1006,70	1101,08 1302,94
Серетид	Флутиказон 250 мкг + салметерол 25 мкг, 120 доз	Дети (от 12 лет): 1171 мкг/сут Взрослые: 2 дозы/сут (500 мкг флутиказона/сут)	1632,10	445,94 542,30*
Серетид Мультидиск	Флутиказон 250 мкг + салметерол 50 мкг, 60 доз	Дети (от 12 лет): 1171 мкг/сут Взрослые: 2 дозы/сут (500 мкг флутиказона/сут)	1204,93	658,45 542,30*
Пульмикорт	Будесонид в суспензии 0,5 мг/мл, 2 мл, 20 флаконов	Дети (до 11 лет включительно): 1500 мкг/сут	1028,30	359,91
Сингуляр	Монтелукаст 10 мг, 1 таблетка	Дети (от 15 лет): 1 таблетка в сут	40,68**	50,31

Примечание: *средняя стоимость, **цена таблетки. МНН – международное непатентованное название. Симбикорт, Серетид и Серетида Мультидиск были взаимозаменяемы, вероятность использования каждого из них при моделировании считали одинаковой. При обострении дозы Симбикорта, Серетида, Серетида Мультидиск, Пульмикорта, Сальбутамола и Беродуала удваивали.

ли антагонист лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) дополнительно к базисной терапии [8,19].

Стратегия 2: Омализумаб + стандартная терапия. В модели представлены 6 состояний: 1-3 – это степени контроля над симптомами БА (полный контроль, частичный, отсутствие контроля, согласно опроснику ACQ); 4 – нетяжелое обострение (легкой и средней степени тяжести); 5 – тяжелое обострение, не требующее госпитализации; 6 – тяжелое обострение, требующее госпитализации [20]. Общий вид модели Маркова приведен на рис. 1. Каждое состояние может переходить в любое другое состояние, длительность состояния от перехода до перехода (цикл) – 1 неделя. Абсорбирующим состоянием является смерть.

Численность моделируемой популяции рассчитана согласно данным Росстата и Минздрава по численности популяции РФ и общей заболеваемости БА, а также данных эпидемиологических исследований (табл. 1) [3,21-23].

Прямые затраты. По данным компании производителя, стоимость одной упаковки омализумаба (150 мг) составляет 16 806,56 руб., средневзвешенная стоимость лечения одного пациента – 11 666,55 руб. за неделю (цикл). Перечень необходимых медицинских услуг составлен на основании утвержденных клинических рекомендаций [25-29]. Стоимость терапии пациентов представлена в табл. 2.

Косвенные (непрямые) затраты на оказание медицинской помощи складывались из потерь ВВП, связанных с временной нетрудоспособностью работоспособных пациентов либо лиц, ухаживающих за больными, стоимости пособия в связи с пребыванием на больничном листе либо в случае инвалидизации. Подробные источники затрат и потерь описаны в опубликованных ранее работах [12-14].

Анализ чувствительности. Был проведен многосторонний анализ чувствительности для проверки устойчивости полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность ЛС (частота назначения и доза) и затраты. Значения показателей эффективности в анализе меняли в пределах их 95% доверительного интервала. Стоимость лекарственных препаратов и медицинских услуг изменяли в стандартных пределах для такого типа анализа от -25% до +25% от значений в основных сценариях.

Результаты

Дети. Была оценена стоимость каждой стратегии лечения пациента целевой группы и рассчитаны суммарные затраты при применении сравниваемых стратегий. Критерием эффективности модели была полезность (качество жизни), а также частота тяжелых обострений, требующих госпитализации. Рассмотрены два временных горизонта моделирования: 2 года и 5 лет. Общие затраты были самыми большими при применении стратегии омализумаба: при горизонте моделирования 2 года – 2 033 426 руб. (только стандартная терапия – 1 584 416 руб.), 5 лет – 4 752 074 руб. (только стандартная терапия – 3 780 259 руб.). Как видно из рис. 2, стратегия с омализумабом уменьшает затраты на медицинские услуги в 2 раза: с 902 863 руб. до 442 622 руб. при двухлетнем моделировании и с 2 162 575 руб. до 1 059 914 руб. при пятилетнем моделировании. Данное снижение происходит за счет уменьшения частоты госпитализаций (см. ниже), на которые приходится более 96% стоимости медицинских услуг.

При проведении анализа “затраты – эффективность” и “затраты – полезность” полученные коэффициенты добавленной стоимости составляют 1 471 412 рублей за дополнительный год качественной жизни при двухлетнем горизонте моделирования и 1 259 185 рублей за дополнительный год качественной жизни при пятилетнем горизонте моделирования, что является допусти-

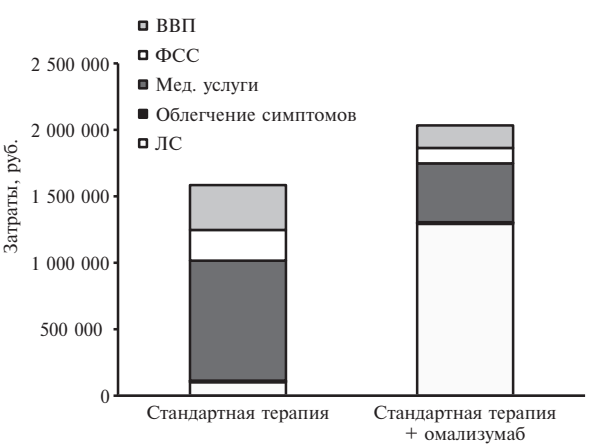

Рис. 2. Прямые и непрямые затраты на лечение двумя стратегиями у детей в расчете на одного пациента за 2 года

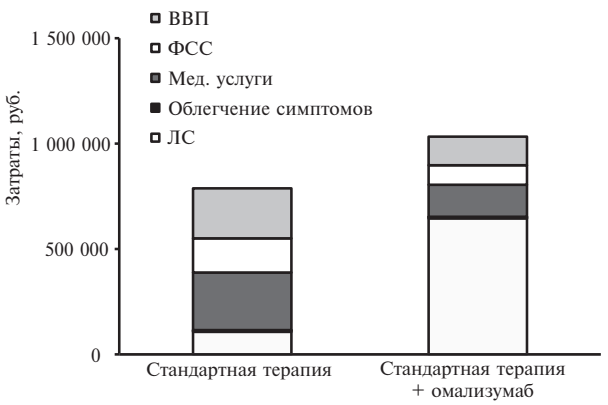

Рис. 3. Прямые и непрямые затраты на лечение двумя стратегиями у взрослых в расчете на одного пациента за 2 года

мым с точки зрения "порога готовности платить" в Российской Федерации, рассчитанного как трехкратный ВВП на душу населения. Кроме этого, в условиях моделирования стратегия лечения омализумабом предотвращала 9,7 случаев тяжелого обострения с госпитализацией у одного пациента в течение 2 лет и 24,4 случая в течение 5 лет и снижала процент пациентов, у которых отсутствовал контроль над БА на 19,7% в течение 2 лет.

Взрослые. Стоимость каждой стратегии лечения и суммарные затраты при применении сравниваемых стратегий оценивали у пациентов, получающих пероральные ГКС, которым требовались 4 и более госпитализаций за год и в среднем 300 мг омализумаба в месяц (от 150 до 600 мг). Критерием эффективности модели была полезность (качество жизни), а также частота тяжелых обострений. Общие затраты были самыми большими при применении стратегии омализумаба: при горизонте моделирования 2 года (рис. 3) – 1 033 020 руб. (только стандартная терапия – 787 729 руб.), 5 лет – 2 344 411 руб. (только стандартная терапия – 1 836 143 руб. Стратегия лечения омализумабом ассоциируется со снижением на 44% затрат, включающих потери ВВП, ФСС и медицинские услуги, в том числе на облегчение симптомов БА.

ICUR составил 1 403 991,60 рублей за дополнительный год качественной жизни при двухлетнем горизонте моделирования и 1 139 767,38 рублей за дополнительный год качественной жизни при пятилетнем горизонте моделирования (1,1 и 0,9 от порога готовности платить – 1 341 308 руб.).

Стратегия лечения омализумабом предотвращала 5,7 случая тяжелого обострения с госпитализацией у одного пациента в течение 2 лет и 14,1 случая в течение 5 лет; снижала смертность пациентов на 0,55% в течение 2 лет и на 1,44% в течение 5 лет; снижала процент пациентов, у которых отсутствовал контроль над БА, на 21,1% в течение 2 лет и на 20,2% в течение 5 лет. ICER составил 68 106,81 рублей за предотвращение одной госпитализации в год при двухлетнем горизонте моделирования и 57 286,81 рублей при пятилетнем горизонте моделирования.

Таким образом, лечение омализумабом на 45% снижает прямые медицинские затраты, связанные с обострениями, госпитализациями, визитами к врачу, объемом гормональной и симптоматической терапии (рис. 3) и на 43% снижает непрямые затраты, связанные с потерями ВВП и Федеральной социальной службы (рис. 4).

Анализ влияния на бюджет (BIA) выполнен с точки зрения регионального/федерального бюджета и включает в себя только прямые затраты. В качестве примера представлены результаты анализа у детей (табл. 3). Как видно из таблицы, дополнительные затраты при лечении 7% больных омализумабом соответствовали стоимости лечения без омализумаба 5 из 100 пациентов.

Обсуждение

В российских экономических условиях была проведена клинико-экономическая оценка целесообразности применения омализумаба в качестве дополнительной терапии (к базовой или поддерживающей терапии) у детей и взрослых с тяжелой неконтролируемой атопической формой БА. Анализ проводили на основе математического моделирования с двумя горизонтами – 2 года и 5 лет. В результате было показано, что стратегия "омализумаб + стандартная терапия" является экономически целесообразной у детей с высокой потребностью в оказании скорой медицинской помощи и госпитализациях (9 в год), требующих введения системных ГКС, при применении омализумаба в дозе 558 мг/мес, а также у взрослых пациентов с повышенной частотой госпитализаций (более 4 в год), средней дозой омализумаба 300 мг/мес и необходимостью приема пероральных ГКС в 10% случаях. Анализ влияния на бюджет не выявил критического увеличения затрат системы здравоохранения.

ТАБЛИЦА 3. Анализ влияния на бюджет из расчета на 100 пролеченных пациентов с тяжелой неконтролируемой БА (9 госпитализаций в год), горизонт моделирования – 2 года

Прямые затраты на пациента за 2 года, руб.			
Только стандартная терапия	1 016 093	-	-
Стандартная терапия + омализумаб	1 747 872	-	-
Доля пациентов, у которых к стандартной терапии добавляется омализумаб	10,00%	7,10%	6,80%
Суммарные затраты, руб.			
Только стандартная терапия	101 609 338,95	101 609 338,95	101 609 338,95
Стандартная терапия + омализумаб	108 927 120,32	106 804 963,72	106 585 430,28
Дополнительные затраты при применении Омализумаба, руб.	-7 317 781,37	-5 195 624,77	-4 976 091,33
Количество пациентов, которых можно пролечить, если отказаться от омализумаба	-7	-5	-4

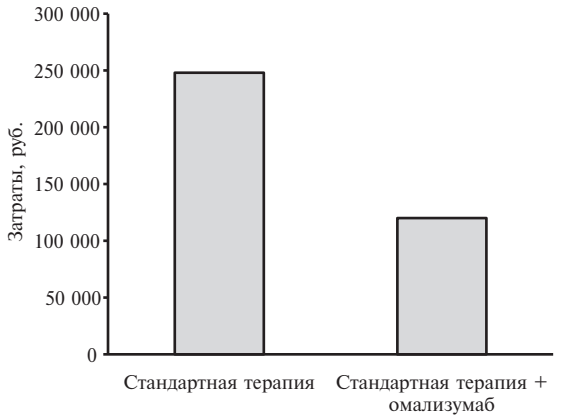

Рис. 3. Прямые затраты (руб.), связанные с лечением больных с тяжелой БА при использовании двух стратегий

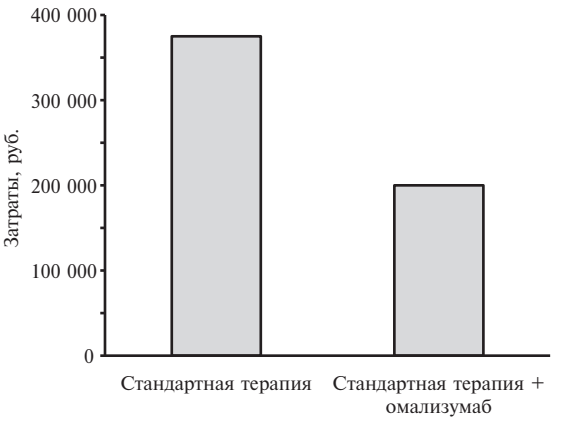

Рис. 4. Непрямые затраты (руб.), связанные с потерями ВВП и ФСС при использовании двух стратегий лечения больных с тяжелой БА

В то же время было установлено, что лечение омализумабом на 45% снижает прямые затраты, связанные с частыми обострениями, госпитализациями, визитами к врачу, объемом гормональной и симптоматической терапии, и на 43% снижает непрямые затраты, связанные с потерями ВВП и Федеральной социальной службы.

У детей не выявлено значимой нагрузки на бюджет при назначении омализумаба. Если в течение 2 лет омализумаб (в средней дозе 558 мг/мес) будет применяться у 6,8-7,1% детей с тяжелой неконтролируемой БА, которым требуются системные ГКС и по крайней мере 9 госпитализаций в год, то для лечения 100 пациентов понадобятся дополнительные средства, на которые при прочих условиях можно пролечить только стандартной терапией без омализумаба 5 детей. Для предотвращения одной госпитализации у детей необходимо потратить дополнительно 46 432,60 руб. при двухлетнем горизонте моделирования и 39 820,70 руб. при пятилетнем моделировании.

У взрослых общая нагрузка на бюджет при назначении омализумаба также не была критической. Если в течение 2 лет омализумаб (в средней дозе 300 мг/сут) будет применяться у 6,8-7,1% пациентов с тяжелой неконтролируемой БА, которым требуются системные ГКС и по крайней мере 4 госпитализации в год, то для лечения 100 пациентов понадобятся дополнительные средства, на которые при прочих условиях можно пролечить только стандартной терапией 2 взрослых пациентов. Для предотвращения одной госпитализации при применении омализумаба в дозе в среднем 300 мг/мес у взрослых необходимо потратить дополнительно 68 106,81 руб. при двухлетнем горизонте моделирования и 57 286,81 руб. при пятилетнем горизонте моделирования.

Выводы

Таким образом, лечение омализумабом больных тяжелой неконтролируемой БА в России является экономически целесообразным, позволяет добиться оптимизации незапланированных расходов системы здравоохранения (вызовы скорой помощи, незапланированные обращения к специалистам, экстренные госпитализации, пребывание в отделениях интенсивной терапии) и рационально распределить бюджетные средства территориальных систем здравоохранения и отдельных ЛПУ

1. GINA, Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2015).
2. Архипов В.В. Клиническая фармакология ингаляционных глюкокортикостероидов. Новые перспективы повышения контроля над бронхиальной астмой. От науки к практике. Практическая пульмонология 2014;1:1-8.
3. Аллергия у детей: от теории – к практике. Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. М., 2010–2011. 668 с.
4. Demoly P, Annunziata K, Gubba E, et al. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. Eur Respir Rev 2012;21(123):66–74.
5. Приказ Минздрава РФ от 27 мая 2002 г. N 163 "Об утверждении отраслевого стандарта "Клинико-экономические исследования. Общие положения".
6. Основные понятия в оценке медицинских технологий: методическое пособие. Под ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. Москва: Издательство ОКИ, 2013, 42 с.
7. Mauskopf A. et al. Principles of good practice for budget impact analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. Value in Health 2007;10(5):336-47.
8. Lanier B, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1210-6.
9. Braunstahl GJ, Chen C, Maykut R, et al. The eXpeRience registry: The 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. Respir Med 2013;107:1141-51.
10. NICE. Omalizumab for treating severe persistent allergic asthma (review of technology appraisal guidance 133 and 201). 2013, 64 pp.
11. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. Eur Respir J 1999;14(4):902–7.
12. Колбин А.С., Климко Н.Н, Андреев Б.В. Клинико-экономическое обоснование применения Ксолара (омализумаб) при бронхиальной астме. Качественная клиническая практика 2007;1:53-62.
13. Колбин А.С., Фролов М.Ю., Галанкин Т.Л. Фармакоэкономический анализ лечения больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой в России. Практическая пульмонология 2015;4:10-7.
14. Колбин А.С., Намазова-Баранова Л.С., Вишнева Е.А. и др. Фармакоэкономический анализ применения омализумаба у детей, больных тяжелой неконтролируемой бронхиальной автмой: данные реальной клинической практики в России. Педиатрическая фармакология 2016;13(4): в печати.
15. EuroQol Group. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. Health Policy 1990;16(3):199-208.
16. http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338.
17. http://www.zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html.
18. http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx.
19. Bousquet J, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. Allergy 2011;66:671–8.
20. Willson J, Bateman ED, Pavord I, et al. Cost effectiveness of tiotropium in patients with asthma poorly controlled on inhaled glucocorticosteroids and long-acting β-agonists. Appl Health Econ Health Policy 2014;12(4):447–59.
21. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования НИКА. Пульмонология 2011;6:87-93.
22. Социально-экономическое бремя бронхиальной астмы и хронической

обструктивной болезни легких в Российской Федерации. Бюллетень Экспертного совета по здравоохранению Комитета Совета Федерации по социальной политике и здравоохранению Федерального собрания Российской Федерации. М.: ФОЛСТЭК, 2010, 16 с.
23. Чучалин А.Г. Пульмонология, национальные руководства., Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2009, 957 с.
24. Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А. и др. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе. Педиатрическая фармакология 2013;10(4):60–72.
25. Министерство Здравоохранения РФ, Союз педиатров России. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с бронхиальной астмой, 2016, 33 с.
26. Стандарт скорой медицинской помощи детям при астме (утвержденный приказом Минздрава России от 20 декабря 2012 г. N 1119н).
27. Стандарт медицинской помощи больным астмой (утвержденный приказом Минздрава России 17 сентября 2007 г. № 600).
28. Стандарт скорой медицинской помощи при астме (твержденный приказом Минздрава России от 20 декабря 2012 г. N 1086н).
29. Стандарт медицинской помощи больным астмой (при оказании специализированной помощи) (утв. приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 2 июля 2007 г. N 459).

Complex clinical and economic expertise of the use of omalizumab in severe uncontrolled asthma in Russia

A.S. Kolbin, L.S. Namazova-Baranova, E.A. Vishneva, M.Y. Frolov, T.L. Galankin, A.A. Alexeeva, E.A. Dobrynina

Aim. Clinical and economic evaluation of omalizumab in addition to a standard or maintenance therapy in adult patients and children with severe uncontrolled atopic asthma in Russia.

Material and methods. We calculated direct and indirect costs and conducted cost-utility, cost-effectiveness analyses as well as a budget impact analysis. The results were tested by sensitivity analysis. Mathematical modelling was based on Markov cycles with 2- and 5-year horizons.

Results. The strategy “omalizumab plus standard therapy” is economically feasible in children with a high demand for emergency and hospital medical care (annual hospitalization rate is 9), who require high (558 mg/month in average) doses of omalizumab. The strategy "omalizumab plus standard therapy" is economically feasible in adults with high hospitalization rate (4 per year), systemic use of corticosteroids, and average requirement for omalizumab <300 mg/month. Budget impact analysis did not reveal a significant burden on the budget. It was shown that treatment with omalizumab results in 45% reduction in direct medical costs (frequency of exacerbations, hospitalizations, visits to the doctor, hormonal and symptomatic therapy) and in 43% reduction in indirect medical costs.

Key words. *Pharmacoeconomics, decision modelling, bronchial asthma, omalizumab.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (5), 80-85.

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

655198/HEOR/11.16/A4/8000

Фармакоэкономический анализ терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стационарных условиях

Е.Э. Видякина[2], С.В. Мальчикова[1]

[1]ГБОУ ВПО "Кировская государственная медицинская академия" Минздрава России
[2]КОГБУЗ "Кировская городская клиническая больница №1"

Цель. Оценить использование жизненно важных лекарственных средств (ЛС) у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в стационарах Кировской области.

Материал и методы. Было проанализировано 143 медицинские карты стационарного пациента, проведен анализ стоимости болезни и ABC и VEN-анализ.

Результаты. В ходе ABC-анализа было установлено, что процентное соотношение препаратов между группами в целом соответствует рекомендуемому, однако результаты VEN-анализа указывали на уменьшение количества жизненно важных препаратов и расширение группы второстепенных ЛС.

Заключение. Большая часть финансовых затрат идет на терапию обострений ХОБЛ, соответствующую федеральным клиническим рекомендациям, однако одновременно имеет место активное назначение второстепенных ЛС. Сокращение их использования и рациональная терапия обострений позволят грамотно перераспределить денежные ресурсы в сторону жизненно-необходимых препаратов, повысить эффективность лечения и сократить расходы на стационарное лечение.

Ключевые слова. *Хроническая обструктивная болезнь легких, фармакоэкономика, стоимость, ABC, VEN, базисная терапия, стационар.*

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (5), 86-88.

По данным, приведенным на российском пульмонологическом конгрессе 2014 г., распространенность ХОБЛ в Российской Федерации составляет 15,3%. Высокая заболеваемость ХОБЛ, снижение качества жизни пациентов и их инвалидизация делают особенно актуальными вопросы рационального лечения данного заболевания [1-3]. Основным методом оценки эффективности использования бюджетных средств, затрачиваемых на лекарственное обеспечение, является фармакоэкономический анализ, который позволяет обосновать рациональное использование лекарственных средств (ЛС) в лечебном учреждении. Для ретроспективной оценки эффективности финансовых затрат на фармакотерапию и для расчета потребности в денежных средствах может быть использован анализ стоимости болезни, ABC- и VEN-анализ [3,4]. Согласно рекомендациям ВОЗ (WHO, 2004) основными требованиями к ЛС являются эффективность, безопасность и доступность [2,3,5].

Цель работы – определить приоритет использования жизненно важных ЛС у больных ХОБЛ в терапевтических и пульмонологических стационарах города Кирова с учетом их стоимости и выявить среди назначенных ЛС препараты с недоказанной клинический эффективностью и высокой стоимостью, используя метод ABC/VEN-анализа.

Адрес: 610007, Киров, ул. Верхосунская, д. 8

Материалы и методы

Случайным образом были выбраны 143 истории болезни пациентов, госпитализированных в терапевтические или пульмонологические отделения города Кирова по поводу ХОБЛ в 2012 г. Поводом для госпитализации послужило обострение заболевания.

Анализ стоимости болезни – это метод изучения всех затрат, связанных с ведением больных с конкретным заболеванием как на определенном отрезке времени, так и на всех этапах оказания медицинской помощи. Данный анализ не используется для сравнения эффективности медицинских вмешательств и применяется только для оценки типичной практики ведения больных с конкретным заболеванием.

ABC-анализ используется для выявления наиболее затратных лекарственных средств. Группа A включает в себя препараты, на которые затрачивается 80% денежных средств, группа B – препараты, на которые затрачивается 15% средств, и группа C – препараты, на которые затрачивается оставшиеся 5% средств. VEN-анализ позволяет формализовать оценку правильности назначения ЛС при определенной патологии. Каждому назначенному ЛС присваивается определенный индекс важности: V – жизненно важное значение, E – важность высокая, но не абсолютная, N – важность вызывает сомнение. К группе V относят препараты, эффективность и безопасность которых установлены в рандомизированных клинических исследованиях. Препарат с доказанной эффективностью относят к группе E, если при определенной патологии показания к его назначению относительны. В группу N включают ЛС, если их считают противопоказанными при соответствующем заболевания или при отсутствии доказательств эффективности [6-9].

ТАБЛИЦА. 1. Рекомендуемое и фактическое соотношение (%) между группами A, B, C

Группы	Фактическое	Рекомендуемое
A	10,9	10-20
B	21,1	20-30
C	68,0	50-70

Результаты

При расчете прямых затрат на стационарное ведение больных ХОБЛ учитывали расходы на содержание пациента в лечебном учреждении (стоимость питания и пребывания); стоимость лекарственной терапии без учета использованных шприцов и систем для внутривенных вливаний; стоимость лабораторного и инструментального обследования. Средняя длительность пребывания пациентов в стационаре равнялась 16 дней. Суммарные прямые затраты составили 16169,7±2438,06 руб./чел. Основную часть затрат составили расходы на пребывание в стационаре (8016 руб./чел.; 49,6%) и питание (2048 руб./чел.; 12,7%). Расходы на ЛС и на обследование равнялись лишь 4599 руб./чел. (28,4%) и 1507 руб./чел. (9,3%), соответственно. На терапию непосредственно ХОБЛ было потрачено 4015 руб./чел., т.е. 87,3% всех затрат на фармакотерапию и всего 24,8% от прямых затрат. Маржинальные траты составили 424 руб./чел. (9,2%). На назначение второстепенных ЛС, не имеющих доказательной базы, приходилось 160,08±3,96 руб./чел. (3,5%).

Полный список ЛС, применявшихся в стационаре, включал 208 торговых наименований и 155 МНН, при этом под одним МНН встречалось до трех препаратов. ЛС распределяли по классам на основании МНН.

В группу A вошли препараты, стоимость которых составляла 79,9% всех затраченных средств. Группа A была представлена 17 ЛС (10,9% от всех применявшихся ЛС); 15 из них были препаратами, предназначенными для базисной терапии ХОБЛ и терапии обострений ХОБЛ. В группу A попали как недорогие препараты, которые использовались часто, так и более дорогостоящие ЛС, которые назначали ограниченному количеству больных.

Максимальная доля расходов (12,3%) приходилась на тиотропия бромид. Второе место занял амоксициллин с клавулановой кислотой (11,5%), третье – фиксированная комбинация формотерола и ипратропия бромида (10,9%).

К группе C относятся препараты, на которые расходуется не более 5% всех затрат на ЛС. В эту группу вошли 106 препаратов (11 из них можно отнести к категории базисных препаратов для лечения ХОБЛ или препаратов для купирования обострений заболевания), что составляет 68% от всех использованных ЛС. Оставшиеся 33 препарата (21,1% от общего количества ЛС) составили группу B. На эти препараты было затрачено 15,1% от общих расходов.

В целом у больных ХОБЛ чаще всего применяли 12 препаратов, в том числе фиксированную комбинацию формотерола с ипратропия бромидом (у 100%), преднизолон (у 63,3%), амброксол (у 56,7%), а также омепразол, тиотропия бромид, натрия хлорид, фиксированную комбинацию салметерола и флутиказона пропионата, цефтриаксон, флутиказона пропионат, ацетилцистеин, будесонид, амоксициллин с клавулановой кислотой. Остальные препараты применялись менее чем у 20% больных.

Большинство препаратов группы A составили ЛС, относящиеся к базисным препаратам для лечения ХОБЛ или препаратам для купирования обострений заболевания. Следовательно, можно сделать вывод о клинической адекватности проводимой терапии. При сопоставлении процентного соотношения между ЛС групп A, B и C и рекомендуемыми величинами было выявлено полное соответствие (табл. 1).

На следующем этапе был проведен VEN-анализ, который основывался на распределении препаратов по степени необходимости. Группа V включала жизненно важные препараты, критерием отбора которых была их принадлежность к основным классам ЛС для лечения ХОБЛ в стадии ремиссии и при обострении согласно федеральным клиническим рекомендациям 2014 г. В данную группу вошли 42 препарата, что составляет 26,9% от общего количества ЛС. Группа E включала в себя 52 ЛС, что соответствует 33,3% от общего числа использованных препаратов. Группа N состояла из 62 препаратов, составляющих 39,8% от общего количества назначенных ЛС. Рис. 1 демонстрирует несоответствие между рекомендуемым и реальным соотношением между группами V, E, N. Например, группа V содержала в два раза меньше препаратов, чем рекомендуется.

Далее был проведен совокупный анализ, на основе которого составлена сводная таблица (табл. 2). В группе самых затратных ЛС (группа A) отсутствовали второстепенные препараты (подгруппа N), а в группе B их доля составила 4,5%. В норме второстепенные препараты вообще не должны присутствовать в группах A и B. В группе B преобладали жизненно важные ЛС (группа V), хотя их доля была меньше рекомендуемой. В группе C

ТАБЛИЦА 2. Результаты совокупного ABC/VEN-анализа

Группы ЛС	Затраты, %	Распределение ЛС по группам, %	Распределение ЛС по степени их необходимости внутри групп		
			V	E	N
A	79,9	10,9 (20)	9,6 (15)	1,3 (5)	0 (0)
B	15,1	21,1 (30)	9,0 (20)	7,1 (10)	4,5 (0)
C	5,0	68,0 (50)	9,0 (30)	25,6 (10)	33,3 (10)
Итого	100	100	26,9 (>60)	33,3 (>30)	39,8 (<10)

Примечание: в скобках указаны рекомендуемые величины

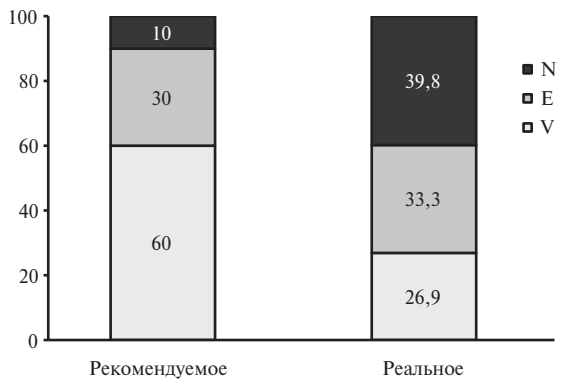

Рис. 1. Фактическое и рекомендуемое соотношение между ЛС групп V, E, N

доминировали препараты, необходимость назначения которых вызывает сомнение (группа N), а доля жизненно важных препаратов была в три раза меньше рекомендуемой.

Обсуждение

Основной причиной госпитализации больных ХОБЛ являются обострения заболевания, обусловленные нерегулярным и неадекватным лечением на амбулаторном этапе, присоединением инфекций и др. При оценке оптимальности использования лекарственных препаратов в лечении ХОБЛ с помощью ABC-анализа установлено, что процентное соотношение препаратов между группами в целом соответствует рекомендуемому распределению ЛС. Напротив, результаты VEN-анализа свидетельствуют о перераспределении должной структуры назначений в сторону уменьшения количества жизненно важных препаратов и расширения группы второстепенных ЛС. Большая часть финансовых затрат идет на терапию обострений ХОБЛ, соответствующую федеральным клиническим рекомендациям, однако одновременно имеет место активное назначение второстепенных ЛС. Сокращение использования ЛС с недоказанной эффективностью и рациональная терапия позволят грамотно перераспределить денежные ресурсы в сторону жизненно-необходимых препаратов, повысить эффективность лечения и сократить расходы на стационарное лечение.

1. Авдеев С.Н. Выбор оптимальной терапии при ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких. Справочник поликлинического врача 2009;11:27-31.
2. Денисов И.Н. Клинические рекомендации, основанные на доказательной медицине. Пер. с англ. Под ред. И.Н. Денисова и др. М. 2001; 1248 с.
3. Челенкова И.Н., Утешев Д.Б., Бунятян Н.Д. Проблема выбора адекватной схемы лечения у больных ХОБЛ в контексте фармакоэкономического анализа (обзор литературы). Справочник поликлинического врача 2013;9:84-7.
4. Авксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов И.Б., Горохова С.Г. Проект отраслевого стандарта “Фармакоэкономические исследования. Общие положения”. Проблемы стандартизации в здравоохранении 2000;4:42-54.
5. Хвещук П.Ф. Основы доказательной фармакотерапии СПб. 2000; 235 с.
6. Авксентьева М.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ деятельности медицинской организации. Главврач 2011;2:28.
7. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С. Клинико-экономический анализ. М., 2008.
8. Нургожин Т.С., Ведерникова О.О., Кучаева А.В. и др. К вопросу об использовании ABC и VEN анализов в научных исследованиях и практическом здравоохранении. Клин фармакол тер 2004;5;27-9.
9. Павлищук С.А., Лабинцева Н.В., Шульженко Л.В., Забурдяева Ю.Г. ABC/VEN-анализ лекарственного обеспечения пульмонологического отделения в многопрофильном стационаре. Пульмонология 2013;2:85-8.

Pharmacoeconomic analysis of the inpatient care for COPD

E.E. Vidyakina, S.V. Malchikova

Objective. To evaluate the appropiateness of inpatient drug therapy in COPD patients.

Material and methods. We studied 143 medical records of patient with COPD and conducted the analysis of the cost of illness and the ABC and VEN analysis.

Results. The results of the ABC analysis showed that the distribution of the medications belonging to the groups A, B and C was adequate. However, according to the VEN analysis the percentage of the essential medications was lower than recommended.

Conclusion. Appropriate use of essential medications for the treatment of COPD according to the current guidelines may improve the effectiveness of treatment and reduce the cost of inpatient care.

Key words. *Chronic obstructive pulmonary disease, pharmacoeconomics, cost, ABC, VEN, inpatient care.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (5), 86-88.