ISSN 0869 5490

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2022.3

КАРДИОЛОГИЯ

Органопротективный эффект антигипертензивной терапии в условиях низкой приверженности

Поражение сердца при болезни Фабри: течение, МРТ и speckle-tracking эхокардиография

Классическая гомоцистинурия

Упадацитиниб в лечении псориатического артрита

Оказание помощи посетителям аптек с головной болью

Ингибиторы НГЛТ-2 при хронической болезни почек

Социально-экономическое бремя нежелательных эффектов парацетамола в Российской Федерации

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Сравнительная эффективность олокизумаба и тоцилизумаба в лечении COVID-19 у госпитализированных больных

Индекс лекарственной устойчивости как критерий эффективности стратегии контроля антимикробной терапии

Объем использования цефтриаксона и частота устойчивости энтеробактерий

НЕВРОЛОГИЯ

Перспективы лечения хронической ишемии головного мозга с позиций нейровоспаления

ФармаПресс

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2022, том 31, номер 3. Издается 4 раза в год с 1992 г. Индекс 71305

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

С.В. МОИСЕЕВ *профессор, член-корр. РАН*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

И.И. ДЕДОВ *профессор, акад. РАН, НМИЦ эндокринологии, Москва*

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, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней Российского университета дружбы народов, Москва*

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

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

Е.Л. НАСОНОВ *профессор, акад. РАН, НИИ ревматологии, Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

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

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

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

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

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

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

М.В. ШЕСТАКОВА *профессор, акад. РАН, директор института диабета, зав. кафедрой диабетологии и диетологии НМИЦ эндокринологии, Москва*

ЛЕКЦИЯ

4 **Новые перспективы медикаментозной терапии хронической ишемии головного мозга с позиций нейровоспаления**

И.Н. Самарцев, С.А. Живолупов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

9 **Сравнительная эффективность олокизумаба и тоцилизумаба в лечении COVID-19 у госпитализированных больных**

М.Ю. Бровко, П.И. Новиков, Е.А. Набатчикова, Н.М. Буланов, Е.А. Тао, П.П. Потапов, Л.А. Акулкина, Н.С. Соловьева, С.В. Моисеев

16 **Влияние антигипертензивной терапии на поражение органов-мишеней у амбулаторных пациентов с артериальной гипертонией в условиях низкой приверженности к лечению**

С.С. Сименюра, Ж.М. Сизова, Н.Н. Шиндряева, А.В. Легошина

22 **Поражение сердца при болезни Фабри: особенности течения и диагностическое значение магнитно-резонансной томографии и speckle-tracking эхокардиографии**

А.С. Моисеев, Е.А. Мершина, А.Ф. Сафарова, Е.А. Тао, Н.М. Буланов, В.И. Шоломова, Ж.Д. Кобалава, Е.П. Павликова, С.В. Моисеев, В.В. Фомин

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

30 **Класическая гомоцистинурия: этиология, клинические проявления и методы лечения**

С.В. Моисеев, Н.В. Чеботарева, Н.М. Буланов, П.И. Новиков, Е.М. Щеголева, Т.П. Шевцова, Е.А. Тао, Е.Е. Филатова

38 **Эффективность и безопасность упадацитиниба в лечении псориатического артрита**

П.И. Новиков, Н.М. Буланов, С.В. Гуляев, Е.А. Грунина, Е.И. Кузнецова, Т.П. Шевцова, С.В.Моисеев

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

47 **Оказание фармацевтической помощи посетителям аптек с головной болью: систематизированный обзор зарубежных исследований**

О.В. Решетько, А.И. Гришин

53 **Ингибиторы НГЛТ-2 при хронической болезни почек: современное состояние проблемы**

И.С. Сабиров, И.Т. Муркамилов, В.В. Фомин, Ж.А. Муркамилова, А.И. Сабирова

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

60 **Социально-экономическое бремя нежелательных эффектов парацетамола в Российской Федерации за 10 лет**

Г.И. Сыраева, А.С. Колбин, А.А. Каляпин, Ю.Е. Балыкина

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

67 **Индекс лекарственной устойчивости как критерий эффективности внедрения стратегии контроля антимикробной терапии**

К.И. Карноух, Е.В. Ших, Н.Б. Лазарева

74 **Объем использования цефтриаксона и частота устойчивости энтеробактерий к цефалоспоринам — теория параллельного ущерба**

А.С. Федоренко, А.Т. Бурбелло, М.В. Покладова

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2022, 1-4

1 Гастроэнтерология, гепатология
Антитромботические средства
Ревматология

2 Антимикробная химиотерапия
Дерматология
Проблемы эндокринологии

3 Кардиология
Ревматология
Проблемы урологии

4 Пульмонология
Нефрология
Неврология и психиатрия

ИНДЕКСЫ 71305 и 47217 каталога Роспечати

www.clinpharm-journal.ru
e-mail: avt420034@yahoo.com

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 860 руб.

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

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

Если Вы не получили выписанный журнал, просьба сообщить об этом в редакцию по электронной почте или по телефону (499) 248 53 33. Соответствующий номер будет Вам выслан. Ориентировочные сроки рассылки 4 номеров журнала - (1) март, (2) июнь, (3) сентябрь, (4) ноябрь.

CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPY

2022, VOL. 31, ISSUE 3

LECTURE

4 **New prospects for drug treatment of chronic cerebral ischemia from the standpoint of neuroinflammation**

I.N. Samartsev, S.A. Zhivolupov

ORIGINAL ARTICLES

9 **Comparative efficacy of olokizumab and tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19**

M. Brovko, P. Novikov, E. Nabatchikova, N. Bulanov, E. Tao, P. Potapov, L. Akulkina, N. Soloveva, S. Moiseev

16 **Cardio- and nephroprotective effects of antihypertensive therapy in nonadherent hypertensive patients**

S.S. Simenyura, Zh.M. Sizova, N.N. Shindryaeva, A.V. Legoshina

22 **Heart involvement in Fabry disease: clinical features, cardiac MRI and speckle-tracking echocardiography**

A. Moiseev, E. Mershina, A. Safarova, E. Tao, N. Bulanov, V. Sholomova, Zh. Kobalava, E. Pavlikova, S. Moiseev, V. Fomin

CLINICAL CASE DISCUSSION

30 **Classic homocystinuria: etiology, natural history and treatment**

S. Moiseev, N. Chebotareva, N. Bulanov, P. Novikov, E. Shchegoleva, T. Shevtsova, E. Tao, E. Filatova

38 **Efficacy and safety of upadacitinib in psoriatic arthritis**

P. Novikov, N. Bulanov, S. Gulyaev, E. Grunina, E. Kuznetsova, T. Shevtsova, S. Moiseev

LITERATURE REVIEW

47 **Pharmaceutical care for patients with headache: a systematic review of clinical studies**

O.V. Reshetko, A.I. Grishin

53 **SGLT-2 inhibitors in chronic kidney disease: state of the art**

I.S. Sabirov, I.T. Murkamilov, V.V. Fomin, Zh.A. Murkamilova, A.I. Sabirova

PHARMACOECONOMICS

60 **The socioeconomic burden of paracetamol adverse reactions over 10 years in Russia**

G.I. Siraeva, A.S. Kolbin, A.A. Kalyapin, Y.E. Balykina

PHARMACOEPIDEMIOLOGY

67 **The drug resistance index as an indicator for the impact of antimicrobial stewardship program implementation**

K.I. Karnoukh, E.V. Shikh, N.B. Lazareva

74 **Consumption of ceftriaxone in a hospital and Enterobacteriaceae resistance to cephalosporins - the theory of parallel damage**

A. Fedorenko, A. Burbello, M. Pokladova, M. Korosteleva

e-mail: avt420034@yahoo.com
www.clinpharm-journal.ru

ЛЕКЦИЯ

Новые перспективы медикаментозной терапии хронической ишемии головного мозга с позиций нейровоспаления

И.Н. Самарцев, С.А. Живолупов

ФГБВОУ ВО "Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова" Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: И.Н.Самарцев. 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6. alpinaigor@mail.ru

Для цитирования: Самарцев И.Н., Живолупов С.А. Новые перспективы медикаментозной терапии хронической ишемии головного мозга с позиций нейровоспаления. Клин фармакол тер 2022;31(3):4-8 [Samartsev IN, Zhivolupov SA. New prospects for drug treatment of chronic cerebral ischemia from the standpoint of neuroinflammation. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(3):4-8 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-4-8.

Высокая частота инсульта во всем мире требует пересмотра современной доктрины ведения больных с цереброваскулярной патологией. В частности, очевидно, что только агрессивная коррекция факторов риска сосудистой патологии не позволяет гарантированно предотвратить острое нарушение мозгового кровообращения, которое является промежуточной или конечной стадией цереброваскулярной патологии. В связи с этим применение в клинической практике нейропротекторов, к которым относится винпоцетин, является аргументированным решением проблемы повышения толерантности мозговой ткани к гипоксии. Винпоцетин, производное алкалоида винкамина, широко используется во многих странах для лечения цереброваскулярных заболеваний, в том числе хронической ишемии головного мозга (ХИМ). Основной механизм действия препарата традиционно связывают с ингибированием фосфодиэстеразы и потенциалзависимых Na^+-каналов. Недавние исследования показали ряд новых терапевтических эффектов винпоцетина, в том числе стимуляцию нейропластичности за счет влияния на мозговой нейротрофический фактор и ингибирования нейровоспаления. Последний механизм реализуется путем воздействия на NF-κB, что подавляет экспрессию NF-κB-зависимых провоспалительных молекул и препятствует формированию NLRP3 инфламмасомы. Эти данные позволяют по-новому оценить эффективность нейропротекторов, используемых для профилактики и лечения цереброваскулярных расстройств.

Ключевые слова. *Хроническая ишемия головного мозга, винпоцетин, нейровоспаление, NF-kB, инфламмасома.*

Хроническая ишемия головного мозга (ХИМ), или дисциркуляторная энцефалопатия, является одной из наиболее обсуждаемых в профессиональных кругах неврологических проблем. Это связано, прежде всего, с широкой распространенностью данной патологии. По данным Министерства Здравоохранения РФ [1], в нашей стране в 2017 г. количество пациентов с диагнозом "Другие цереброваскулярные заболевания" составило более 5500 человек на 100 тыс взрослого населения. До настоящего времени точные патофизиологические механизмы поражения вещества головного мозга при данном заболевании остаются неизвестными. Доминировавшая ранее концепция о персистирующей церебральной гипоперфузии вследствие локальных стенозов магистральных артерий уступила место концепции микроангиопатии (так называемой "болезни малых сосудов"). Предполагается, что при данной патологии под воздействием внешних факторов риска, а также вследствие генетически детерминированной толерантности мозговой ткани к гипоксии возникает многоочаговое или диффузное поражение головного мозга с формированием триады ведущих симптомов – когнитивных нарушений, постуральной неустойчивости и аффективных расстройств.

Одним из наименее исследованных механизмов развития клинических проявлений ХИМ является нейровоспаление – персистирующий субклинический воспалительный процесс в веществе головного мозга, возникающий в ответ на разрушение цитоскелета нейронов. Ранее предполагалось, что нейровоспаление реализуется через цитоток-

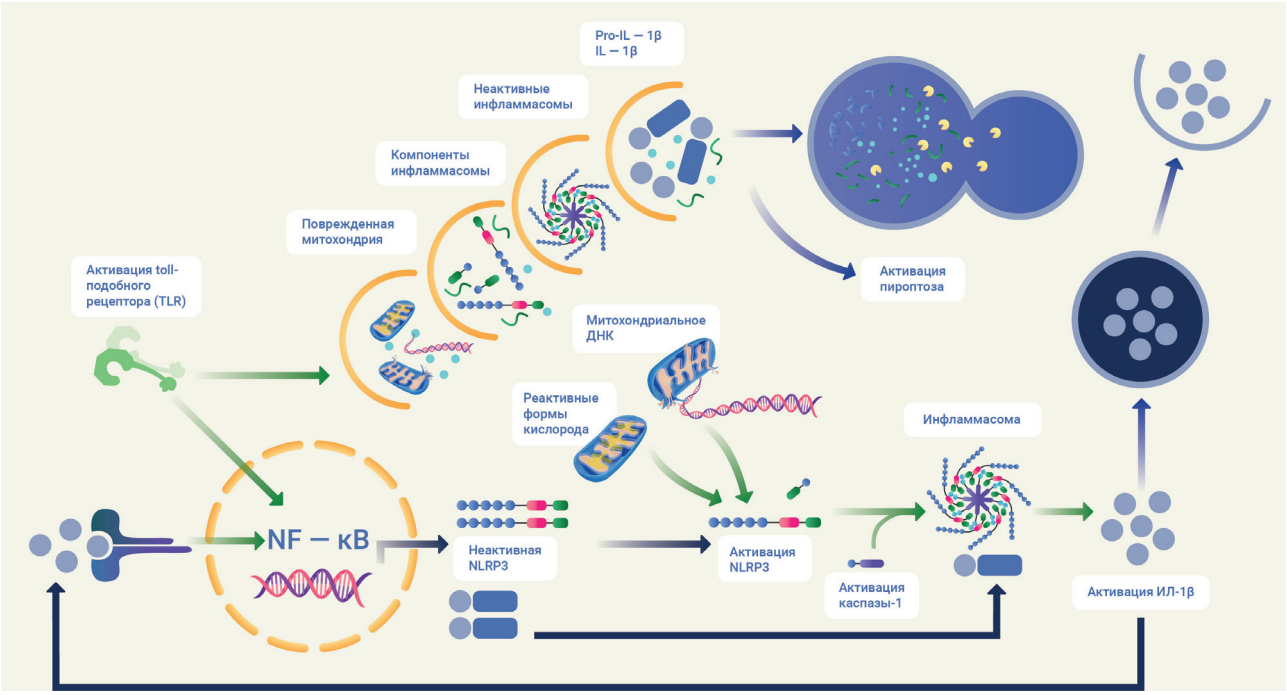


Рис.1. Схематическое описание процесса образования инфламмасомы. Лиганды toll-подобного рецептора (TLR) выступают в качестве инициирующего сигнала для увеличения концентрации в мозговой ткани ряда известных цитокинов. Эти молекулы индуцируют активацию сигнального пути через NF-κB, который мигрирует в ядро клетки и активирует экспрессию NLRP3. Олигомеризация NLRP3 и молекул ASC (apoptosis associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain – белка-адаптера с доменом активации каспазы) завершает процесс образования инфламмасомы NLRP3. Внутри ее образуется активная каспаза-1, которая, в свою очередь, запускает программу пироптоза (более подробное описание в тексте).

сический ответ клеток микроглии и окислительный стресс, однако в настоящее время фокус большинства исследований в этой области сместился на изучение астроглиальной активации, сопровождающейся локальной гиперпродукцией цитокинов и формированием внутриклеточных комплексов (инфламмасом). Традиционно “визитной карточкой” нейровоспаления считают экспонентное интракраниальное увеличение синтеза провоспалительных цитокинов, главным образом интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), хемокинов (CCL2, CCL5, CXCL1), индукцию экспрессии молекул адгезии, активацию ряда ферментов (индуцибельной NO-синтетазы, циклооксигеназы, миелопероксидазы и др.), а также образование низкомолекулярных медиаторов воспаления (оксида азота, реактивных форм кислорода, эйкозаноидов и др.). Этот патофизиологический каскад приводит к повреждению гематоэнцефалического барьера и в дальнейшем индуцирует нейрональный апоптоз и глиоз [2].

Более сложным представляется процесс образования инфламмасомы. Ряд клеток микроглии и астроцитов несут на своей поверхности специализированные “паттернраспознающие рецепторы” (pattern-recognizing receptors – PRR). К семейству PRR принадлежат в том числе особые рецепторы – NLR – nucleotide-binding leucine-rich repeat containing (связывающие нуклеотид и содержащие обогащенные лейцином повторы). Основной функцией NLR является распознавание микробных белков или молекулярных структур, образующихся при повреждении компонентов цитоскелета. Термином “инфламмасома” обозначают макромолекулярные образования, формирующиеся после активации различных видов NLR (рис. 1). Их именуют по типу белка NLR, входящего в их состав (например, NLRP1, NLRP3, NLRC4, NLRC5 и др.). Наиболее изучена NLRP3 инфламмасома, ответственная за развитие нейровоспаления при ряде нейродегенеративных и сосудистых заболеваний головного мозга [3]. Для активации “сборки” NLRP3 инфламмасомы необходимы два сигнала. В качестве первого сигнала (“инициирующего”) выступает увеличение концентрации в мозговой ткани ряда известных цитокинов: ФНО-α, ИЛ-1α и ИЛ-1β, лигандов toll-подобного рецептора (TLR) и др., что наблюдается, например, при менингоэнцефалите, черепно-мозговой травме, инсульте, рассеянном склерозе. Эти молекулы индуцируют активацию сигнального пути через NF-κB – универсальный фактор транскрипции, контролирующий экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза, а также клеточного цикла. В неактивном состоянии NF-κB находится в цитоплазме и образует мультибелковый комплекс с ингибитор-

ной субъединицей – IκB (inhibitor of κB). При стимуляции внешними раздражителями происходит активация ряда киназ IκB, которые объединяются в единый комплекс – IKK (IκB kinase complex). Активированный комплекс IKK высвобождает NF-κB, который затем мигрирует в ядро клетки, взаимодействует с κB в промоторной зоне различных генов воспалительного ответа и активирует их транскрипцию [4]. Среди прочих усиливается экспрессия NLRP3. Этот процесс получил название "priming" инфламмасомы (от англ. "*вставление запала*"). Второй сигнал обеспечивают внеклеточные молекулы АТФ, порообразующие токсины, а также кристаллы различных веществ (например, холестерина). Они вызывают олигомеризацию NLRP3 и молекулы ASC (apoptosis associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain – белка-адаптера с доменом активации каспазы), что в итоге завершает процесс образования NLRP3 инфламмасомы [5]. Внутри ее аутопротеолиз прокаспазы-1 приводит к образованию активной каспазы-1, которая, в свою очередь, запускает программу пироптоза – особой формы гибели клетки в очаге воспаления.

Для пироптоза характерны быстрое разрушение плазматической мембраны, фрагментация ДНК и выделение флогогенного содержимого цитозоля клетки во внешнюю среду. По своим морфологическим признакам и механизмам развития пироптоз резко отличается от апоптоза, некроза и других форм гибели клетки. Он наблюдается как в клетках глии, так и в нейронах [6]. Таким образом, бесконтрольная или персистирующая активация инфламмасом представляет собой важный механизм нейровоспаления, возникающего при ишемическом поражении головного мозга в случае инсульта или ХИМ.

Современная стратегия лечения пациентов с ХИМ заключается в воздействии на модифицируемые факторы риска развития цереброваскулярной патологии (отказ от курения, снижение массы тела, увеличение двигательной активности и т.д.) и поиске нейропротекторов, позволяющих активизировать церебральный кровоток и/или метаболические процессы в головном мозге, повысить толерантность мозговой ткани к гипоксии, усилить нейропластические изменения в нейрональных центрах, активно подавить нейровоспаление.

Среди нейропротекторов, представленных на фармацевтическом рынке, особое место занимает Кавинтон (винпоцетин). Согласно традиционному представлению, основной механизм действия винпоцетина связан с ингибированием фосфодиэстеразы (фермента, регулирующего содержание циклических нуклеотидов в тканях организма человека) и потенциалзависимых Na^+-каналов, что позволяет ему непосредственно действовать на глутаматные рецепторы, ингибировать перекисное окисление липидов и тормозить агрегацию тромбоцитов [7,8]. Препарат, взаимодействуя с мембранами эритроцитов, увеличивает их деформируемость и в дозе 10 мг превосходит по эффективности ницерголин в дозе 20 мг и пентоксифиллин в дозе 300 мг [9]. Винпоцетин вызывает "управляемую" вазодилатацию спазмированных сосудов, действуя на артерии головного мозга как с повышенным, так и пониженным тонусом, восстанавливая способность к ауторегуляции церебрального кровообращения и предотвращая развитие вазоконстрикторных реакций, а также феномена "no-reflow" [10]. Применение винпоцетина значительно замедляло утолщение стенки сосудов и образование неоинтимы в сонных артериях мышей после их повреждения лигированием, а также значимо подавляло спонтанное ремоделирования эксплантатов подкожной вены человека в модели *ex vivo* [11]. У крыс с экспериментально индуцированным сахарным диабетом использование винпоцетина позволяло предотвратить гиперплазию неоинтимы сонных артерий после их повреждения методом балонной дилатации [12]. Ингибирующее действие винпоцетина на рост гладкомышечных клеток и ремоделирование сосудов, по-видимому, связано со специфическим подавлением активности фосфодиэстеразы 1А или фосфодиэстеразы 1С [13].

Анализ результатов исследований последних лет позволил значительно расширить горизонт представлений о механизмах саногенетического действия винпоцетина, в том числе за счет его влияния на нейропластичность. Так, в ряде работ было показано, что препарат препятствует нейрональной гибели в области гиппокампа, стимулирует норадренергическую систему восходящей ретикулярной формации и увеличивает рост дендритных шипиков [14,15]. Кроме того, винпоцетин индуцирует экспрессию мозгового нейротрофического фактора – BDNF (brain-derived neurotrophic factor). Эти данные послужили убедительным доказательством терапевтической эффективности препарата за счет модуляции нейропластичности головного мозга (изменения активности нервных клеток и образования новых нейрональных связей и ассоциаций) [16,17].

И, наконец, еще одной мишенью терапевтического действия винпоцетина является нейровоспаление. Эффект винпоцетина в этом отношении реализуется через ингибирование NF-κB-зависимого воспалительного ответа. Препарат прямо взаимодействует с IKK, что было доказано в исследованиях *in vitro*, проведенных на культуре эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток сосудистой стенки, макрофагов и моноцитов, [18], нейтрофилов [19], эпителиальных клеток [20], клеток микроглии головного мозга [21], а также плазмоцитоидных дендритных клеток [22]. Винпоцетин ослабляет IKK-опосредованное фосфорилирование IκB, что повышает ее стабильность и приводит к связыванию IκB с NF-κB с последующем подавлением экспрессии NF-κB-зависимых провоспалительных молекул, в том числе препятствует формированию NLRP3 инфламмасомы [20].

Следует отметить, что влияние винпоцетина на торможение NF-κB-зависимой транскрипционной активности опосредовано за счет отдельного механизма, независимого от подавления фосфодиэстеразы и потен-

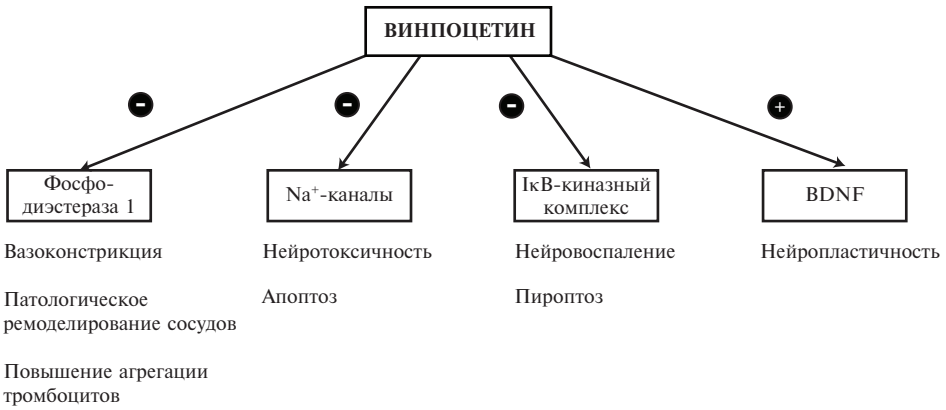


Рис. 2. Мультимодальное действие винпоцетина и его фармакологические мишени. 1. Фосфодиэстераза 1 (регуляция вазоконстрикции, ремоделирования сосудистой стенки, агрегации тромбоцитов); 2. Потенциалзависимые Na^+-каналы (нейротоксичность и клеточная гибель); 3. IκB-киназный комплекс (регуляция клеточного воспалительного ответа); 4. Мозговой нейротрофический фактор (модуляция нейропластичности). BDNF - мозговой нейтротрофический фактор.

циалзависимых Na^+-каналов. Это было доказано в экспериментальном исследовании, предполагавшем последовательное применение IC86340 и тетродотоксина – селективных ингибиторов фосфодиэстеразы и Na^+-каналов, соответственно, которые, как оказалось, не оказывают влияние на NF-κB-опосредованную транскрипционную активность [18]. Противовоспалительные эффекты винпоцетина также были установлены в ходе различных исследований *in vivo*. В модели церебральной ишемии-реперфузии у крыс было обнаружено, что уровни NF-κB и ФНО-α связаны с изменениями степени отека головного мозга и объема зоны церебрального инфаркта [23]. Авторы продемонстрировали ингибирование экспрессии NF-κB и ФНО-α, а также уменьшение воспалительной реакции после церебральной ишемии-реперфузии на фоне применения винпоцетина. Еще важнее, что противовоспалительный эффект винпоцетина был подтвержден в многоцентровом исследовании с участием 60 пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу (рандомизированное клиническое исследование CAVIN) [24]. В группе пациентов, получавших винпоцетин, было установлено не только значительно лучшее восстановление неврологических функций, но и снижение активности NF-κB и экспрессии провоспалительных медиаторов. Кроме того, винпоцетин оказался эффективным и в других моделях воспалительных реакций у животных, таких как липополисахарид-индуцированная гипералгезия [19], средний отит у мышей [25] и острое повреждение почек [26].

Заключение

Воспалительные механизмы играют важную роль в развитии различных заболеваний нервной системы, в том числе цереброваскулярной патологии. Данное обстоятельство открывает новые перспективы в поиске эффективных нейропротекторов для совершенствования подходов к профилактике и лечению цереброваскулярных заболеваний. Винпоцетин является лекарственным препаратом с мультимодальным действием, направленным на различные патофизиологические мишени (рис. 2). Его терапевтические эффекты, включая сосудорасширяющий, антиоксидантный, противовоспалительный, антитромботический и стимуляцию нейропластичности, реализуются одновременно, вызывая синергетическое воздействие на головной мозг, что крайне актуально в лечении ХИМ как многофакторного цереброваскулярного заболевания. Молекулярные механизмы, лежащие в основе некоторых фармакологических эффектов винпоцетина, требуют дальнейшего изучения. Успешная разработка линий генетически модифицированных животных, включая knock-out мышей с избирательной инактивацией генов, кодирующих ряд изоформ фосфодиэстеразы (например, семейства PDE1), IKK, BDNF и натриевых каналов, будет способствовать уточнению механизмов действия препарата.

Конфликт интересов: нет.

1. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А. и др. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Часть 4. М.; 2018. 13 с. Режим доступа: https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnyematerialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god.
2. DiSabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. J Neurochem 2016;139 (Suppl 2):136-53.
3. Davis BK, Wen H, Ting JP-Y. The Inflammasome NLRs in immunity, inflammation, and associated diseases. Ann Rev Immunol 2011;29:707-35.
4. Rothwarf DM, Karin M. The NF-kappa B activation pathway: A paradigm in information transfer from membrane to nucleus. Sci STKE 1999;1999(5):RE1.
5. Embry CA, Franchi L, Nunez G, Mitchell TC. Mechanism of impaired NLRP3 inflammasome priming by monophosphoryl lipid A. Sci Signal 2011;4:ra28.
6. Bergsbaken T, Fink SL, Cookson BT. Pyroptosis: host cell death and inflammation. Nat Rev Microbiol 2009;7:99-109.
7. Nicholson CD. Pharmacology of nootropics and metabolically active compounds in relation to their use in dementia. Psychopharmacology (Berlin) 1990;101:147-59.
8. Kuzuya F. Effects of vinpocetine on platelet aggregability and erythrocyte deformability. Ther Hung 1985;33(1):22-34.
9. Hayakawa M. Comparative efficacy of vinpocetine, pentoxifylline and nicergoline on red blood cell deformability. Arzneimittelforschung 1992;42:108-10.
10. King GA. Protective effects of vinpocetine and structurally related drugs on the lethal consequences of hypoxia in mice. Arch Int Pharmacodyn 1987;286:299–307.
11. Cai Y, Knight WE, Guo S, et al. Vinpocetine suppresses pathological vascular

remodeling by inhibiting vascular smooth muscle cell proliferation and migration. J. Pharmacol Exp Ther 2012;343:479–88.
12. Wang K, Wen L, Peng W, et al. Vinpocetine attenuates neointimal hyperplasia in diabetic rat carotid arteries after balloon injury. PLoS One 2014;9:e96894.
13. Nagel DJ, Aizawa T, Jeon K-I, et al. Role of nuclear Ca^{2+}/calmodulin-stimulated phosphodiesterase 1A in vascular smooth muscle cell growth and survival. Circ Res 2006;98:777–84.
14. Gulyás B, Tóth M, Schain M, et al. Evolution of microglial activation in ischaemic core and peri-infarct regions after stroke: A PET study with the TSPO molecular imaging biomarker [^{11}C] vinpocetine. J Neurol Sci 2012;320:110-17.
15. Скоромец А.А, Алиев К.Т., Лалаян Т.В. и др. Когнитивные функции и лечение их нарушений при хронической недостаточности кровообращения в вертебрально-базилярной системе у пожилых. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2013;113(4):18-24 [Skoromets AA, Aliev KT, Lalayan TV, et al. Cognitive functions and treatment of their impairment in elderly patients with the vertebrobasilar issufficiensy Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova 2013;113(4):18-24 (In Russ.)].
16. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Яковлев Е.В. и др. Эффективность винпоцетина (Кавинтона Комфорте) в лечении головокружения у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией и его влияние на концентрацию нейротрофического фактора мозга (BDNF) в плазме. Клин фармакол тер 2016;1:48-53 [Zhivolupov SA, Samartsev IN, Yakovlev EV, et al. The effectiveness of Vinpocetine (Cavinton Comfort) in the treatment of dizziness in patients with dyscirculatory encephalopathy and its effect on the concentration of brain neurotrophic factor (BDNF) in plasma. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2016;1:48-53 (In Russ.)].
17. Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Бутакова Ю.С. и др. Эффективность длительного приема винпоцетина при лечении головокружения и ассоциированных статодинамических нарушений у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения (исследование ЭДЕЛЬВЕЙС). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика 2019;11(1):36–47 [Samartsev IN, Zhivolupov SA, Butakova YS, et al. Efficiency of long-term vinpocetine administration in the treatment of dizziness and associated statodynamic disorders in patients with chronic cerebrovascular insufficiency (EDELWEISS study). Neurology Neuropsychiatry Psychosomatics 2019;11(1):36-47 (In Russ.)].
18. Jeon K-I, Xu X, Aizawa T, et al. Vinpocetine inhibits NF-kappaB-dependent inflammation via an IKK-dependent but PDE-independent mechanism. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107,9795–800.
19. Ruiz-Miyazawa KW, Pinho-Ribeiro FA, Zarpelon AC, et al. Vinpocetine reduces lipopolysaccharide-induced inflammatory pain and neutrophil recruitment in mice by targeting oxidative stress, cytokines and NF-kappaB. Chem-Biol Interact 2015;237:9–17.
20. Liu RT, Wang A, To E, et al. Vinpocetine inhibits amyloid-beta induced activation of NF-kappaB, NLRP3 inflammasome and cytokine production in retinal pigment epithelial cells. Exp Eye Res 2014;127:49–58.
21. Zhao YY, Yu JZ, Li QY, et al. TSPO-specific ligand vinpocetine exerts a neuroprotective effect by suppressing microglial inflammation. Neuron Glia Biol 2011;7:187–97.
22. Feng X, Wang Y, Hao Y, et al. Vinpocetine inhibited the CpG oligodeoxynucleotide-induced immune response in plasmacytoid dendritic cells. Immunol Investig 2017;46:263–73.
23. Wang H, Zhang K, Zhao L, et al. Anti-inflammatory effects of vinpocetine on the functional expression of nuclear factor-kappa B and tumor necrosis factor-alpha in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury. Neurosci Lett 2014;566: 247–51.
24. Zhang W, Huang Y, Li Y, et al. Efficacy and safety of vinpocetine as part of treatment for acute cerebral infarction: a randomized, open-label, controlled, multicenter CAVIN (Chinese Assessment for Vinpocetine in Neurology) trial. Clin Drug Investig 2016;36:697–704.
25. Lee JY, Komatsu K, Lee BC, et al. Vinpocetine inhibits Streptococcus pneumoniae-induced upregulation of mucin MUC5AC expression via induction of MKP-1 phosphatase in the pathogenesis of otitis media. J Immunol 2015;194:5990–8.
26. Fattori V, Borghi SM, Guazelli CFS, et al. Vinpocetine reduces diclofenac-induced acute kidney injury through inhibition of oxidative stress, apoptosis, cytokine production, and NF-kappaB activation in mice. Pharmacol Res 2017; 120:10–22.

New prospects for drug treatment of chronic cerebral ischemia from the standpoint of neuroinflammation

I.N. Samartsev, S.A. Zhivolupov

Neurology Department of Military Medical Academy, St-Petersburg, Russia

The high prevalence of stroke worldwide requires a revision of the modern doctrine of the management of patients with cerebrovascular disease. It is obvious that only aggressive modification of risk factors for vascular pathology does not guarantee the prevention of acute cerebrovascular accident, which is an intermediate or final stage of cerebrovascular disease. In this regard, the use of neuroprotectors, including vinpocetine, can increase the tolerance of brain tissue to hypoxia. Vinpocetine, a derivative of the alkaloid vincamine, inhibiting phosphodiesterase and voltage-dependent Na^+-channels is widely used in many countries for the treatment of cerebrovascular diseases, including chronic cerebral ischemia. Recent studies have identified a number of new therapeutic effects of vinpocetine, including stimulation of neuroplasticity via brain-derived neurotrophic factor and inhibition of neuroinflammation. The latter mechanism is mediated by the effect on NF-κB that suppresses the expression of NF-κB-dependent pro-inflammatory molecules and prevents the formation of NLRP3 inflammasome. New data allow to reconsider the place of vinpocetine in the prevention and treatment of cerebrovascular disorders, and to recommend its use in a wide range of patients with chronic cerebral ischemia.

Key words. *Chronic cerebral ischemia, vinpocetine, neuroinflammation, NF-kB, inflammasomes.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: I.N. Samartsev. Acad. Lebedev, 6, St-Petersburg, 194044, Russia. alpinaigor@mail.ru.

To cite: Samartsev IN, Zhivolupov SA. New prospects for drug treatment of chronic cerebral ischemia from the standpoint of neuroinflammation. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(3):4-8 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-4-8.

Сравнительная эффективность олокизумаба и тоцилизумаба в лечении COVID-19 у госпитализированных больных

М.Ю. Бровко[1], П.И. Новиков[1], Е.А. Набатчикова[1], Н.М. Буланов[1], Е.А. Тао[1], П.П. Потапов[1,2], Л.А. Акулкина[1], Н.С. Соловьева[3], С.В. Моисеев[1,2]

[1]Клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, [2]Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, [3]АО "Р-Фарм", Москва

Для корреспонденции: Е.А. Набатчикова. Москва, 119435, Россолимо, 11/5.

Для цитирования: Бровко М.Ю., Новиков П.И., Набатчикова Е.А. и др. Сравнительная эффективность олокизумаба и тоцилизумаба в лечении COVID-19 у госпитализированных больных. Клин фармакол тер 2022;31(3):9-15 [Brovko M, Novikov P, Nabatchikova E, et al. Comparative efficacy of olokizumab and tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(3):9-15 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-9-15.

Цель. Сравнить эффективность олокизумаба и тоцилизумаба в профилактике перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) и смерти у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Материал и методы. В ретроспективное исследование включали всех пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, которые во время госпитализации получали олокизумаб подкожно или тоцилизумаб внутривенно в любых дозах. Первичной конечной точкой исследования были перевод на ИВЛ или смерть во время госпитализации, вторичными — два компонента первичной конечной точки по отдельности и длительность госпитализации. Отношения шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ) рассчитывали с помощью многофакторного линейного регрессионного анализа.

Результаты. В ретроспективное исследование были включены 244 госпитализированных пациента с COVID-19, которые получили по крайней мере одну подкожную инъекцию олокизумаба (n=157) или внутривенное введение тоцилизумаба (n=87). В обеих группах преобладали пациенты пожилого и старческого возраста, страдавшие сердечно-сосудистыми и другими сопутствующими заболеваниями. У всех пациентов определялись признаки иммунного гипервоспалительного ответа, а у 197 (80,7%) из них перед введением исследуемых препаратов была начата оксигенотерапия. Частота комбинированной первичной конечной точки и обоих ее компонентов достоверно не отличалась между группами олокизумаба и тоцилизумаба, а сопоставимая эффективность двух препаратов в профилактике неблагоприятных исходов COVID-19 была подтверждена при многофакторном регрессионном анализе (ОШ 0,58; 95% ДИ 0,27-1,23). Медиана длительности госпитализации в двух группах была одинаковой (16 дней).

Заключение. Подкожное введение олокизумаба и внутривенное введение тоцилизумаба были сопоставимыми по эффективности в профилактике интубации и смерти у пациентов с синдромом иммунного гипервоспалительного ответа, вызванного SARS-CoV-2.

Ключевые слова. *COVID-19, синдром гипервоспалительного ответа, ингибиторы ИЛ-6, олокизумаб, тоцилизумаб, ИВЛ, смерть.*

На протяжении всей пандемии COVID-19 ведущей причиной госпитализации и смертности больных, инфицированных SARS-CoV-2, остается острый респираторный дистресс синдром, который чаще развивается у людей пожилого и старческого возраста и характеризуется быстрым прогрессированием дыхательной недостаточности на фоне распространенной вирусной пневмонии. В российских отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) летальность больных с COVID-19, нуждавшихся в респираторной поддержке, составила в среднем 65% и в значительной степени зависела от выраженности гипоксии. Летальность была относительно невысокой (10,1%) у пациентов, получавших кислород через канюли, но значительно увеличивалась у больных, которых переводили

на неинвазивную (НИВЛ) и особенно искусственную (ИВЛ) вентиляцию легких (36,8% и 76,5%, соответственно) [1]. Основными факторами риска смерти больных, госпитализированных в ОРИТ, были возраст, а также мужской пол и сопутствующие заболевания, такие как ожирение, сахарный диабет 2 типа и коронарная болезнь сердца.

Одной из причин развития прогрессирующего поражения легких при COVID-19 считают иммунный гипервоспалительный ответ, вызванный SARS-CoV-2 и сопровождающийся выбросом различных цитокинов [2]. Ранее синдром выделения цитокинов, который часто называют "цитокиновым штормом", был описан при первичном и вторичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе и синдроме активации макрофагов, а также при CAR-T-клеточной терапии онкологических заболеваний [3]. Признаки гипервоспалительного ответа при COVID-19 включают в себя стойкую лихорадку и снижение степени насыщения крови кислородом (SpO_2) в сочетании с увеличением содержания лабораторных маркеров воспаления, в том числе С-реактивного белка (СРБ), ферритина и фибриногена [4]. Ведущую роль в патогенезе синдрома выделения цитокинов, вызванного SARS-CoV-2, отводят интерлейкину (ИЛ)-6, повышение содержания которого ассоциировалось с более тяжелым течением COVID-19 и увеличением риска смерти больных [5].

Эффективным методом профилактики тяжелого течения COVID-19 является вакцинация. В когортном исследовании, проведенном в США в марте-августе 2021 г., было показано, что иммунизация мРНК-вакцинами приводит к снижению частоты госпитализаций пациентов с COVID-19, а также риска интубации и смерти у госпитализированных больных [6]. В нашем когортном исследовании у 158 госпитализированных пациентов с COVID-19, развившимся несмотря на вакцинацию Гам-КОВИД-Вак (Спутник V), риск смерти от любых причин был на 62% ниже (отношение шансов 0,38, 95% доверительный интервал 0,19-0,77), чем у 473 больных с SARS-CoV-2 инфекцией, не получавших какие-либо вакцины против COVID-19 [7]. Эффективность вакцинации в профилактике смерти была сопоставимой в подгруппах пациентов, выделенных с учетом пола, возраста и наличия сердечно-сосудистых заболеваний, и была выше у пациентов с более высокими титрами нейтрализующих антител к рецептор-связывающему домену спайкового белка вируса.

Для лечения синдрома гипервоспалительного ответа у пациентов с COVID-19 применяют глюкокортикостероиды, прежде всего дексаметазон, и различные ингибиторы ИЛ-6. Первые сообщения об успешном опыте применения тоцилизумаба, блокирующего рецептор ИЛ-6, у больных с тяжелым течением COVID-19 были опубликованы уже вскоре после начала пандемии SARS-CoV-2 инфекции в Китае [8,9], а затем и в других странах, включая Россию [10]. В большинстве контролируемых и неконтролируемых клинических исследований, проводившихся во время пандемии, изучался тоцилизумаб в форме раствора для внутривенного введения. В Российской Федерации для лечения COVID-19 у госпитализированных пациентов одобрен также олокизумаб, который представляет собой моноклональное антитело, непосредственно связывающееся не с рецептором ИЛ-6, а с самим цитокином [11]. Олокизумаб выпускается в форме раствора для подкожного применения, хотя у пациентов с тяжелым течением COVID-19 допускается и внутривенное его введение [12].

Целью ретроспективного исследования было сравнение эффективности олокизумаба и тоцилизумаба в профилактике перевода на ИВЛ и смерти у госпитализированных пациентов с COVID-19.

Материал и методы

Дизайн исследования. В ретроспективное исследование, проводившееся на базе перепрофилированной клиники им. Е.М. Тареева с июня 2020 г. по февраль 2021 г., включали всех пациентов с COVID-19, которым во время госпитализации вводили олокизумаб подкожно или тоцилизумаб внутривенно в любых дозах. Диагноз COVID-19 устанавливали на основании типичных клинических проявлений и данных компьютерной томографии легких при наличии положительного результата полимеразной цепной реакции мазка из носа и/или полости рта.

Конечные точки. Всех пациентов, включенных в исследование, наблюдали до выписки из стационара или смерти. Первичной конечной точкой исследования были перевод на ИВЛ или смерть во время госпитализации, вторичными – два компонента первичной конечной точки по отдельности и длительность госпитализации.

На основании историй болезни у всех пациентов регистрировали демографические, клинические и лабораторные показатели, а также сопутствующие заболевания, которые могли оказать влияние на течение COVID-19, в том числе артериальную гипертонию, ишемическую болезнь сердца (ИБС), включая инфаркт миокарда в анамнезе, инсульт в анамнезе, фибрилляцию предсердий, ожирение, сахарный диабет, заболевания органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, интерстициальные болезни легких), хроническую болезнь почек (ХБП), хронические заболевания печени, ревматические аутоиммунные заболевания, злокачественные опухоли и гемобластозы. Ожирение диагностировали на основании величины индекса массы тела (≥30,0 кг/м^2). При анализе частоты ревматических заболеваний учитывали только аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит, системные васкулиты. При компьютерной томографии оценивали распространенность двусторонней вирусной пневмонии в процентах [12]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле CKD-EPI. Стадию ХБП определяли в соответствии с рекомендациями KDIGO [13]. Тяжесть гипоксии перед введением препарата оценивали на основании SpO_2 и необходимости в респираторной поддержке (не требуется, низкопоточная оксигенотерапия через канюли, высокопоточная оксигенотерапия, НИВЛ или ИВЛ).

Статистический анализ. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ IBM SPSS Statistics (version 21) и GraphPad Prism 8. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные переменные представлены в

ТАБЛИЦА 1. Исходные демографические и клинические показатели в двух группах

Показатели	Группа олокизумаба, n=157	Группа тоцилизумаба, n=87	p
Мужской пол, n (%)	76 (48,4)	46 (54,1)	0,396
Возраст, годы	70 [60;78]	66 [58;76]	0,211
Возраст, n (%)			0,134
<50	13 (8,3)	14 (16,4)	-
50-59	24 (15,3)	11 (12,9)	-
60-69	39 (24,8)	27 (31,8)	-
70-79	48 (30,6)	16 (18,8)	-
⩾80	33 (21,0)	17 (20,0)	-
ИМТ, кг/м^2	29,7 [26,1;33,1]	30,6 [27,1;34,8]	0,146
Дни до госпитализации,	7 [4;9]	7 [5;9]	0,326
Сопутств. болезни, n (%)			
Гипертония	114 (72,6)	57 (67,1)	0,365
ИБС	31 (19,7)	22 (25,9)	0,534
Инфаркт миокарда в анамнезе	5 (3,2)	5 (5,9)	0,314
Фибрилляция предсердий	20 (12,7)	11 (12,9)	0,940
Инсульт в анамнезе	7 (4,4)	2 (2,3)	0,439
Сахарный диабет	33 (21,0)	28 (32,9)	0,041
Ожирение	74 (47,1)	46 (54,1)	0,300
Болезни легких	31 (19,7)	14 (16,5)	0,606
ХБП 3-4 стадии	6 (3,8)	4 (4,7)	0,741
Болезни печени	5 (3,2)	3 (3,5)	0,886
Опухоли и гемобластозы	12 (7,6)	6 (7,1)	0,869
Ревматические болезни	9 (5,7)	6 (7,1)	0,683
Клин. проявления, n (%)			
Лихорадка	45 (28,7)	25 (29,4)	0,902
Кашель	129 (82,2)	68 (80,0)	0,679
Одышка	20 (12,7)	11 (12,9)	0,979
Миалгия/артралгия	27 (17,2)	14 (16,5)	0,886
Аносмия/агевзия	20 (12,7)	14 (16,5)	0,425
Тошнота/рвота	27 (17,2)	14 (16,5)	0,886
Диарея	28 (17,8)	16 (18,8)	0,849
SpO_2, %	94 [91;95]	93 [90;95]	0,443
SpO_2 ⩽93%, n (%)	73 (46,5)	44 (51,8)	0,489
КТ легких, n (%)			0,371
1 (1-24%)	30 (19,1)	17 (20,0)	-
2 (25-49%)	64 (40,8)	28 (32,9)	-
3 (50-74%)	56 (35,7)	32 (37,7)	-
4 (⩾75%)	7 (4,4)	8 (9,4)	-
Лабораторные показатели			
Лимфоциты, ×10^9/л	0,5 [0,4;0,6]	0,5 [0,4;0,7]	0,989
Креатинин, мкмоль/л	98,1 [90,1;113,3]	100,5 [90,0;118,6]	0,362
СРБ, мг/л	71,9 [53,0;122,3]	79,2 [53,0;165,5]	0,803
D-димер, μг/мл	0,7 [0,4;0,7]	0,7 [0,6;1,8]	0,009
Оксигенотерапия*, n (%)			0,048
Не требуется	33 (21,0)	7 (8,2)	-
Через канюли	120 (76,4)	77 (90,6)	-
НИВЛ	2 (1,3)	0	-
ИВЛ	2 (1,3)	1 (1,2)	-
Сопутств. терапия, n (%)			
Антибиотики	129 (82,2)	77 (90,6)	0,079
НПВП	25 (15,9)	18 (21,2)	0,307
Фавипиравир	13 (8,3)	7 (8,2)	0,990
Глюкокортикостероиды	154 (98,1)	82 (96,5)	0,440
Гепарины	148 (94,3)	79 (92,9)	0,683
Длит. госпитализации, дни	16 [13;21]	16 [12;19]	0,533

Примечание: приведены медианы и интерквартильный диапазон, если не указано иное. *перед введением препаратов. ХБП - хроническая болезнь почек, НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты, ИМТ - индекс массы тела, ИБС - ишемическая болезнь сердца

виде медианы и межквартильного интервала, качественные признаки – в виде абсолютного числа и процента. Медианы количественных переменных двух независимых групп сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни, медианы качественных переменных – с помощью критерия χ^2-Пирсона (количество наблюдений ⩾10) и точного критерия Фишера (количество наблюдений <10). Анализ Каплана-Мейера применяли для оценки кумулятивной частоты развития комбинированного исхода, которую сравнивали между группами с помощью log-rank теста. Для выявления факторов, ассоциированных с развитием комбинированного исхода, использовали метод логистической регрессии. Исходную однофакторную модель корректировали по возрасту. Для преобразования количественных переменных в номинальные признаки (0 – нет признака, 1 – есть признак) использовались стандартные пороговые значения (альбумин, СКФ, тромбоциты) или медианы количественного ряда (лимфоциты, СРБ, D-димер). Результат представлен в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Достоверным считали уровень значимости p <0,05. Все результаты представлены с двусторонним уровнем значимости.

Результаты

Характеристика больных. 244 из 1396 госпитализированных пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 во время госпитализации в клинику получили по крайней мере одну подкожную инъекцию олокизумаба (n=157) или внутривенное введение тоцилизумаба (n=87). Две группы были сопоставимы по возрасту и полу (табл. 1). В обеих группах преобладали пациенты пожилого и старческого возраста (более 70% из них были в возрасте 60 лет и старше, а около 20% – 80 лет и старше). У большинства пациентов имелись различные сопутствующие заболевания. Чаще всего встречались сердечно-сосудистые болезни (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца и фибрилляция предсердий), ожирение, сахарный диабет и хронические заболевания легких. По частоте и спектру сопутствующих заболеваний две группы существенно не отличались, за исключением сахарного диабета, который чаще наблюдался у пациентов группы тоцилизумаба.

Распространенность вирусной пневмонии в группах пациентов, получавших олокизумаб или тоцилизумаб, также была сходной и примерно в 70% случаев соответствовала КТ-2 и КТ-3. Медиана SpO_2 при поступлении была сопоставимой в двух группах (94% и 93%), как и доля пациентов, у которых этот показатель на воздухе составлял ⩽93% (47,1% и 50,6%). Большинство пациентов непосредственно перед введением исследуемых препаратов нуждались в оксигенотерапии через канюли. В группе олокизумаба доля таких пациентов была ниже, чем в группе тоцилизумаба (76,4% и 90,6%, соответственно). В единичных случаях олокизумаб или тоцилизумаб вводили на фоне НИВЛ или ИВЛ. У всех больных имелись признаки синдрома гипервоспалительного ответа, в частности медиана содержания СРБ в группах олокизумаба и тоцилизумаба, составляла 71,9 и 79,2 мг/л, соответственно. Медиана количества лимфоцитов была одинаковой в двух группах (0,5 × 10^9/л). Примерно у трети больных в обеих группах сохранялась лихорадка (38,0°C) при медиане срока госпитализации 7

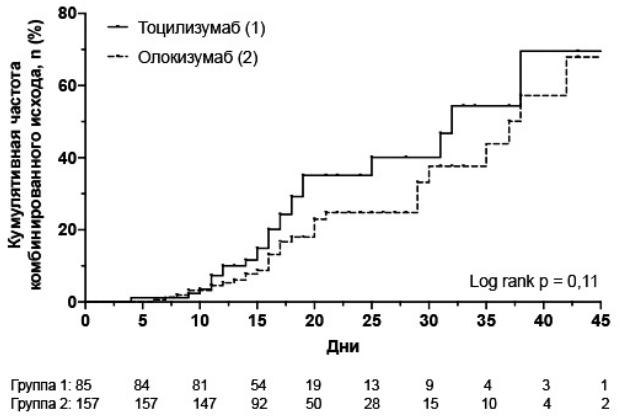


Рис. 1. Кумулятивная частота комбинированного исхода (ИВЛ или смерть) в группах олокизумаба и тоцилизумаба

ТАБЛИЦА 2. Клинические исходы пациентов, получивших терапию олокизумабом или тоцилизумабом, n (%)

Конечные точки	Группа олокизумаба	Группа тоцилизумаба	p
ИВЛ или смерть			
Вся когорта	33/157 (21,0)	25/85 (29,4)	0,144
Не нуждавшиеся в O_2	3/33 (9,1)	0/7 (0,0)	0,407
Получавшие O_2	30/124 (24,2)	25/78 (32,1)	0,222
Перевод на НИВЛ*	7/153 (4,7)	5/84 (6,0)	0,644
Перевод на ИВЛ**	31/155 (20,0)	22/84 (26,2)	0,319
Смерть	30/157 (19,1)	25/85 (29,4)	0,068

Примечание: *исключены пациенты, находящиеся на НИВЛ и ИВЛ на момент введения ингибитора ИЛ-6; **исключены пациенты, находившиеся на ИВЛ на момент введения исследуемого препарата

дней от начала заболевания.

Лечение. Олокизумаб был введен подкожно 157 пациентам в интервале от 1 до 18 дней после госпитализации (медиана 3 [1; 5]). У 150 из них препарат применяли в дозе 64 мг, а у 7 – 128 мг. Повторно препарат был введен 16 пациентам (во всех случаях по 64 мг). Тоцилизумаб вводили внутривенно 85 пациентам в интервале от 1 до 17 дней после госпитализации (медиана 2 [1; 5]). У 58 больных, получивших однократную инфузию препарата, доза составила 400 мг, у 9 – 200 мг, у 1 – 800 мг. Оставшиеся пациенты получали дозы 160 мг (1), 320 мг (2), 480 мг (1), 560 мг (3) и 600 мг (1). Повторно тоцилизумаб применяли у 9 больных, в том числе в дозе 400 мг у 6, 200 мг у 2 и 800 мг у 1.

Сопутствующая терапия была сходной в группах олокизумаба и тоцилизумаба, в частности практически все больные получали глюкокортикостероиды и низкомолекулярные гепарины, а большинство – антибактериальные препараты.

Конечные точки. Частота комбинированной первичной конечной точки, включавшей в себя перевод на ИВЛ и смерть, как и частота обоих ее компонентов в группе олокизумаба была несколько ниже, чем в группе тоцилизумаба, однако разница между группами оказалась статистически незначимой (табл. 2). Во всей выборке частота развития комбинированного исхода была достоверно выше у пациентов, получавших респираторную поддержку на момент введения препарата (27,2% против 7,5%, p=0,008). При этом частота первичной конечной точки среди пациентов, которым не требовалась или требовалась оксигенотерапия, достоверно не отличалась между группами олокизумаба и тоцилизумаба. Кумулятивная частота первичной конечной точки, которую анализировали с помощью метода Каплана-Мейера, в двух группах была сопоставимой (log rank p=0,118; рис. 1).

По данным логистического регрессионного анализа, факторами, ассоциировавшимися с увеличением риска интубации или смерти, были возраст, сахарный диабет и необходимость в респираторной поддержке перед введением исследуемых препаратов (табл. 3). В то же время в многофакторной модели с поправкой на различные факторы, включая возраст и оксигенотерапию, выбор между олокизумабом или тоцилизумабом не оказывал влияния на шансы достижения первичной конечной точки (ОШ 0,58; 95% ДИ 0,27-1,23). Медиана длительности госпитализации в двух группах была одинаковой (16 дней).

ТАБЛИЦА 3. Факторы, ассоциированные с развитием комбинированного исхода (ИВЛ или смерть) в логистической регрессионной модели

Факторы	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Мужской пол	0,68 [0,38-1,23]	0,203	-	-
Возраст, годы	1,07 [1,04-1,10]	<0,001	1,07 [1,03-1,11]	<0,001
Ожирение	0,93 [0,52-1,68]	0,819	-	-
Артериальная гипертония	1,15 [0,52-2,53]	0,732	-	-
Ишемическая болезнь сердца	0,98 [0,40-2,41]	0,970	-	-
Инфаркт миокарда в анамнезе	1,38 [0,34-5,51]	0,649	-	-
Фибрилляция предсердий	0,69 [0,27-1,75]	0,438	-	-
Инсульт в анамнезе	0,18 [0,02-1,54]	0,119	-	-
Сахарный диабет	2,27 [1,22-4,30]	0,012	3,56 [1,58-8,05]	0,002
Хронические заболевания легких	2,62 [1,31-5,22]	0,006	1,34 [0,59-3,09]	0,485
ХБП 3-4 стадии	0,79 [0,16-3,81]	0,765	-	-
Хронические заболевания печени	0,44 [0,05-3,68]	0,452	-	-
Солидные опухоли и гемобластозы	1,65 [0,59-4,62]	0,408	-	-
Ревматические заболевания	1,64 [0,54-5,04]	0,384	-	-
Респираторная поддержка	4,61 [1,37-15,58]	0,014	5,67 [1,11-28,91]	0,037

Примечание: многофакторный анализ по всем признакам с поправкой на возраст и респираторную поддержку

Обсуждение

Результаты нашего ретроспективного исследования свидетельствуют о том, что подкожное введение олокизумаба по эффективности в профилактике интубации и смерти не уступает внутривенному введению тоцилизумаба у госпитализированных больных с COVID-19, осложненным синдромом иммунного гипервоспалительного ответа. Частота комбинированной первичной конечной точки, включавшей интубацию и смерть от любых причин, в группе олокизумаба была недостоверно ниже, чем в группе тоцилизумаба. Вероятно, это было связано с тем, что олокизумаб несколько чаще вводили на более раннем этапе (т.е. при отсутствии потребности в оксигенотерапии), чем тоцилизумаб, в то время как частота сахарного диабета, ухудшающего прогноз при COVID-19, была выше во второй группе. В логистической регрессионной модели как необходимость в респираторной поддержке, так и сахарный диабет ассоциировались с достоверным увеличением риска перевода на ИВЛ и смерти у обследованных пациентов с COVID-19. Тем не менее, две группы пациентов не отличались по другим показателям, сопровождающимся увеличением риска тяжелого течения заболевания, а сопоставимая эффективность олокизумаба и тоцилизумаба в профилактике неблагоприятных исходов COVID-19 была подтверждена при многофакторном регрессионном анализе. Сходные данные были ранее получены и другими авторами [14].

Практически все больные, включенные в наше исследование, получали ингибиторы ИЛ-6 в сочетании с глюкокортикостероидами. В рандомизированном контролируемом исследовании RECOVERY, в которое были включены более 4000 пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией, сопровождавшейся гипоксией и увеличением содержания СРБ ⩾75 мг/л, достоверное снижение риска смерти на 21% было отмечено только у больных, получавших тоцилизумаб в сочетании с глюкокортикостероидами [15]. В этом исследовании доля пациентов, которым тоцилизумаб вводили без глюкокортикостероидов, была относительно небольшой (18%), а дизайн исследования не предполагал изучение эффективности тоцилизумаба в зависимости от сопутствующей терапии. Соответственно, результаты исследования RECOVERY не позволяют сделать окончательные выводы по поводу оптимальной схемы противовоспалительной терапии у пациентов с COVID-19. Тем не менее, применение глюкокортикостероидов в сочетании с ингибиторами ИЛ-6 представляется оправданным при отсутствии явных противопоказаний, таких как декомпенсированный сахарный диабет, так как они сами по себе снижают риск неблагоприятных исходов у больных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 [16].

Мы не сравнивали сроки улучшения состояния и нормализации лабораторных показателей при подкожном введении олокизумаба или внутривенном применении тоцилизумаба, учитывая ретроспективный дизайн нашего исследования. Тем не менее, медиана длительности госпитализации в группах сравнения была одинаковой (16 дней), что косвенно свидетельствовало о сопоставимой скорости действия двух препаратов.

Несмотря на адекватную терапию, включавшую ингибиторы ИЛ-6, частота интубации и смерти в нашем исследовании была достаточно высокой и составила в целом 23,8%. Однако большинство пациентов в исследованной когорте составляли лица пожилого и старческого возраста (каждый пятый – в возрасте 80 лет и старше), у которых имелись различные сопутствующие заболевания, ассоциирующиеся с тяжелым течением COVID-19 и более высоким риском смерти, прежде всего сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и сахарный диабет 2 типа. В исследовании RECOVERY среди 2022 больных, получавших тоцилизумаб, летальность была даже выше, чем в нашей когорте (31%), хотя среди обследованных нами пациентов было больше лиц в возрасте 70 лет и старше (47% против 35%) и меньше мужчин (50% против 66%) [15]. Кроме того, большинство пациентов, включенных в наше исследование, получали олокизумаб или тоцилизумаб на фоне оксигенотерапии, а в этой выборке частота первичной конечной точки была в 3 раза выше, чем в выборке больных, которые не нуждались во введении кислорода перед применением исследуемых препаратов (27,2% и 7,5%, соответственно).

Мы не сравнивали частоту перевода на ИВЛ и смерти при назначении ингибиторов ИЛ-6 с контролем, т.е. с группой больных, не получавших ингибиторы ИЛ-6, так как эффективность препаратов этой группы в профилактике неблагоприятных исходов у пациентов с COVID-19 установлена в рандомизированных контролируемых исследованиях. Так, в исследовании RECOVERY применение тоцилизумаба у пациентов с COVID-19 ассоциированной пневмонией привело к снижению риска смерти на 15% (отношение рисков 0,85%, 95% ДИ 0,76-0,94; p=0,0028) по сравнению с таковым на фоне стандартной терапии [15]. Среди больных, не находившихся на ИВЛ на момент рандомизации, риск интубации или смерти в течение 28 дней в группе тоцилизумаба снизился на 16% по сравнению с контролем (отношение рисков 0,84, 95% ДИ 0,77-0,92; p<0,0001). В июле 2021 года применение ингибиторов рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаба и сарилумаба) для лечения тяжелого COVID-19 было рекомендовано экспертами ВОЗ [17]. Основанием для этой рекомендации послужили результаты мета-анализа 27 рандомизированных контролируемых исследований препаратов этой группы у 10930 пациентов с COVID-19 (медиана возраста 61 год) [18]. Полученные данные показали, что применение ингибиторов рецептора ИЛ-6 сопровождается снижением риска смерти в течение 28 дней на 14% по сравнению с обычной терапией или плацебо (отношение шансов 0,86, 95% ДИ 0,79-0,95), а также снижением риска интубации или смерти на 23% (отношение шансов 0,77, 95% ДИ 0,70-0,85)

Как и тоцилизумаб, олокизумаб первоначально раз-

рабатывался для лечения ревматоидного артрита. Эффективность его установлена в 24-недельном многоцентровом, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании CREDO 3 у 428 пациентов с активным ревматоидным артритом, не ответивших на монотерапию метотрексатом [19]. В этом исследовании олокизумаб в дозе 64 мг подкожно каждые 2 или 4 недели в сочетании с метотрексатом достоверно превосходил плацебо в комбинации с метотрексатом по частоте ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR 20; 63,6% и 70,4% против 25,9%; p<0,0001 для обоих сравнений), а также по различным вторичным показателям эффективности. В мае 2020 г. олокизумаб был зарегистрирован для лечения пациентов старше 18 лет с ревматоидным артритом средней или высокой степени активности в комбинации с метотрексатом при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом или ингибиторами фактора некроза опухоли, а в июне 2020 года препарат был включен во Временные рекомендации Минздрава РФ по профилактике, диагностике и лечению COVID-19. В отличие от тоцилизумаба и сарилумаба, которые блокируют рецептор ИЛ-6, олокизумаб – это гуманизированное моноклональное IgG/k антитело, взаимодействующее с самим цитокином. Теоретически уровень блокады ИЛ-6 (рецептор или сам цитокин) может отразиться на эффективности лечения, однако результаты нашего исследования свидетельствуют об обратном. Более того, полученные нами данные подтверждают эффективность подкожного применения олокизумаба в стандартной дозе 64 мг, которая была сопоставимой с эффективностью внутривенного введения тоцилизумаба в дозе 400 мг. Тем не менее, при тяжелом течении COVID-19, когда скорость действия препарата имеет критическое значение, оправданно внутривенное введение олокизумаба, в том числе в более высокой дозе [12]. При отсутствии адекватного ответа на введение первой дозы целесообразно повторное введение олокизумаба.

Наше исследование имеет ограничения. Ретроспективный дизайн его не позволял учесть все факторы, которые могли оказать влияние на исходы COVID-19 у обследованных больных, хотя группы олокизумаба и тоцилизумаба были сопоставимы по демографическим и большинству клинических показателей, а сходное влияние двух препаратов на риск неблагоприятных исходов было подтверждено при многофакторном регрессионном анализе, который проводили с поправкой на пол, возраст и другие параметры. Практически все больные группы сравнения получали тоцилизумаб в фиксированной дозе 400 мг, хотя дозу препарата рекомендуется подбирать в зависимости от массы тела. Например, в исследовании RECOVERY доза тоцилизумаба у пациентов с массой тела >90 кг составляла 800 мг, от >65 кг до 90 кг – 600 мг и от >40 кг до ⩽65 кг – 400 мг [15]. Однако дефицит тоцилизумаба, наблюдавшийся через несколько месяцев после начала пандемии не только в России, но и других странах, не позволял широко применять этот препарат в более высокой дозе. При этом доза 400 мг примерно соответствует нижней границе рекомендуемой во временных рекомендациях дозы тоцилизумаба, подобранной по массе тела (4-8 мг/кг) [12]. Кроме того, результаты отдельных исследований свидетельствуют о том, что у больных с COVID-19 фиксированная доза тоцилизумаба 400 мг по эффективности не уступает дозе 8 мг/кг [20]. Нельзя также исключить, что гипотетический прирост эффективности тоцилизумаба при назначении более высокой дозы у пациентов пожилого и старческого возраста, получающих глюкокортикостероиды и нуждающихся в респираторной поддержке, может нивелироваться увеличением риска развития бактериальных инфекций. Как указано выше, мы не оценивали динамику температуры тела и лабораторных показателей, в частности СРБ, в двух группах, так как ключевым показателем эффективности любой патогенетической терапии COVID-19 у госпитализированных больных является снижение риска перевода на ИВЛ и смерти. Более того, быстрое снижение содержания СРБ при введении ингибиторов ИЛ-6 не исключает возможность прогрессирования дыхательной недостаточности у пациентов с COVID-19 и, соответственно, не может служить адекватным показателем эффективности лечения.

Заключение

В нашем исследовании, проводившемся в условиях обычной клинической практики, подкожное введение олокизумаба, блокирующего ИЛ-6, по эффективности в профилактике интубации и смерти у пациентов с синдромом иммунного гипервоспалительного ответа, вызванного SARS-CoV-2, не уступало внутривенному введению тоцилизумаба.

Конфликт интересов: Н.С. Соловьева является сотрудницей АО “Р-Фарм”. Другие авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

1. Глыбочко П.В., Фомин В.В., Моисеев С.В. и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID-19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии. Клин фармакол тер 2020;29(3):25-36 [Glybochko P, Fomin V, Moiseev S, et al. Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units in Russia. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020;29(3):25-36 (In Russ.)].
2. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet 2020;395:1033–4.
3. Насонов Е.Л. Иммунопатология и иммунофармакотерапия коронавирусной болезни 2019 (COVID-19): фокус на интерлейкин 6. Научно-практическая ревматология. 2020;58(3):245-61 [Nasonov EL. Immunopathology and immunopharmacotherapy of coronavirus disease 2019 (COVID-19): focus on interleukin-6. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice 2020;58(3):245-61 (In Russ.)].
4. Caricchio R, Gallucci M, Dass C, et al. Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. Ann Rheum Dis 2021;80(1):88-95.
5. Udomsinprasert W, Jittikoon J, Sangroongruangsri S, Chaikledkaew U. Circulating levels of interleukin-6 and interleukin-10, but not tumor necrosis factor-alpha, as potential biomarkers of severity and mortality for COVID-19: systematic review with meta-analysis. J Clin Immunol 2021;41(1):11-22.
6. Tenforde MW, Self WH, Adams K, et al.; Influenza and Other Viruses in the Acutely Ill (IVY) Network. Association between mRNA vaccination and COVID-19 hospitalization and disease severity. JAMA 2021;326:2043-54.
7. Надточеева В.Б., Буланов Н.М., Акулкина Л.А. и др. Эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) в профилактике тяжелого течения COVID-19 и смерти у госпитализированных взрослых пациентов. Клин фармакол тер 2022;31(2):20-6 [Nadtocheeva V, Bulanov N, Akulkina L, et al. Outcomes of breakthrough COVID-19 in hospitalized adult patients vaccinated with Gam-COVID-Vac (Sputnik V). Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(2):20-6 (In Russ.)].
8. Luo P, Liu Y, Qiu L, et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center

experience. J Med Virol 2020;92(7):814-8.
9. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci U S A 2020;117:10970–5.
10. Фомина Д.С., Потешкина Н.Г., Белоглазова И.П. и др. Сравнительный анализ применения тоцилизумаба при тяжелых COVID-19-ассоциированных пневмониях у пациентов разных возрастных групп. Пульмонология 2020;30(2):164-72 [Fomina DS, Poteshkina NG, Beloglazova IP, et al. Comparative analysis of tocilizumab in severe COVID-19-associated pneumonia in patients of different age groups. Pulmonologiya 2020;30(2):164-72 (In Russ.)].
11. Новиков П.И., Бровко М.Ю., Акулкина Л.А. и др. Эффективность и безопасность олокизумаба, ингибирующего интерлейкин-6, в лечении COVID-19 у госпитализированных пациентов. Клин фармакол тер 2022;32(2):51-6 [Novikov P, Brovko M, Akulkina L, et al. Efficacy and safety of olokizumab, interleukin-6 inhibitor, in hospitalized patients with COVID-19. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022; 31(2):51-6 (In Russ.)].
12. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15 (22.02.2022).
13. Lameire NH, Levin A, Kellum JA, et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. Kidney Int 2021;100(3):516-26.
14. Бобкова С.С., Жуков А.А., Проценко Д.Н. и др. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 упациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения. Ретроспективное когортное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова 2021;1:69–76 [Bobkova SS, Zhukov AA, Protsenko DN, et al. Comparative study of monoclonal anti-IL6 antibodies in severe new coronavirus disease COVID-19 patients. Annals of Critical Care 2021; 1:69–76 (In Russ.)].
15. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2021;397:1637-45.
16. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med 2021; 384(8):693-704.
17. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19. Living Guideline, 6 July 2021.
18. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, et al. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A meta-analysis. JAMA 2021;326(6):499-518.
19. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. Ann Rheum Dis 2022;81:469-79.
20. Stukas S, Goshua G, Kinkade A, et al. Reduced fixed dose tocilizumab 400 mg IV compared to weight-based dosing in critically ill patients with COVID-19: A before-after cohort study. Lancet Reg Health Am. 2022 Mar 23:100228.

Comparative efficacy of olokizumab and tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19

M. Brovko[1], P. Novikov[1], E. Nabatchikova[1], N. Bulanov[1], E. Tao[1], P. Potapov[1,2], L. Akulkina[1], N. Soloveva[3], S. Moiseev[1,2]

[1]Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, [2]Lomonosov Moscow State University, [3]R-Pharm, Moscow, Russia

Aim. To compare the efficacy of olokizumab and tocilizumab in reducing the risk of invasive mechanical ventilation or death in hospitalized patients with COVID-19.

Material and methods. In a retrospective study, we recruited all consecutive hospitalized patients with COVID-19, who were treated with subcutaneous olokizumab or intravenous tocilizumab. The primary outcome of the study was a composite of all-cause death or invasive mechanical ventilation during hospitalization, whereas the secondary outcomes were in-hospital all-cause mortality, the requirement for invasive mechanical ventilation and the length of hospital stay. Hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated with multivariated logistic regression analysis.

Results. Overall, 244 hospitalized COVID-19 patients were treated with at least one subcutaneous olokizumab injection (n=157) or intravenous tocilizumab infusion (n=87). Most patients in both groups were elderly or very elderly and had various cardiovascular and other comorbidities. All patients presented with signs and symptoms of hyperinflammatory immune response, and 197 (80.7%) patients required oxygen prior to study drug administration. Both primary and secondary study outcomes occurred with a similar frequency in olokizumab and tocilizumab groups. In multivariate regression analysis, the HR for the primary outcome was 0.58 (95% CI 0.27-1.23). Median length of hospital stay was equal in the two groups (16 days).

Conclusion. Our findings suggest similar efficacy of subcutaneous olokizumab and intravenous tocilizumab in reducing the risk of death or invasive mechanical ventilation in patients with SARS-CoV-2 induced hyperinflammatory immune response.

Key words. *COVID-19, hyperinflammatory immune response, IL6 inhibitors, olokizumab, tocilizumab, intubation, death.*

Conflict of interest: N. Soloveva is R-Pharm employee. Other authors declared no conflict of interest.

Correspondence to: S. Moiseev. Rossolimo 11/5, Moscow, 119435, Russia. avt420034@yahoo.com.

To cite: Brovko M, Novikov P, Nabatchikova E, et al. Comparative efficacy of olokizumab and tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(3): (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-9-15.

Влияние антигипертензивной терапии на поражение органов-мишеней у амбулаторных пациентов с артериальной гипертонией при низкой приверженности к лечению

С.С. Сименюра[1], Ж.М. Сизова[1], Н.Н. Шиндряева[1,3], А.В. Легошина[2]

[1]ФГАОУ ВО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский Университет), [2]ФГБУ ВО "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова", [3]ГБУЗ "Городская поликлиника №2" Департамента здравоохранения г. Москва

Для корреспонденции: С.С. Сименюра. Москва, 119882, Трубецкая, 8/2. sonya@simenyura.com.

Для цитирования: Сименюра С.С., Сизова Ж.М., Шиндряева Н.Н., Легошина А.В. Влияние антигипертензивной терапии на поражение органов-мишеней у амбулаторных пациентов с артериальной гипертонией при низкой приверженности к лечению. Клин фармакол тер 2022;31(3):16-21. [Simenyura SS, Sizova ZhM, Shindryaeva NN, Legoshina AV. Cardio- and nephroprotective effects of antihypertensive therapy in nonadherent hypertensive patients. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(3):16-21 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-16-21.

Цель. Изучение влияния применяемых в амбулаторной практике схем антигипертензивной терапии на показатели гемодинамики и органопротекции в условиях низкой приверженности к лечению.

Материал и методы. В проспективное исследование были включены 280 пациентов трудоспособного возраста с впервые установленной артериальной гипертонией (АГ), у которых отсутствовали сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе, но имелись дополнительные сердечно-сосудистые факторы риска. Пациенты получали назначенную лечащим врачом поликлиники антигипертензивную терапию (монотерапию или свободные или фиксированные двухкомпонентные и трехкомпонентные комбинации). Исходно и через год оценивали изменения АД, частоты сердечных сокращений, эхокардиографических показателей (массы миокарда и фракции выброса левого желудочка) и расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Приверженность к лечению определяли в конце исследования на основании опроса пациентов.

Результаты. В течение года частично или полностью от антигипертензивной терапии отказались 71 (26,3%) из 280 пациентов. У больных, регулярно принимавших назначенные антигипертензивные препараты среднее офисное АД в течение года снизилось в большей степени (со 155,1/87,5 до 136,0/78,8 мм рт. ст.), чем у пациентов, не выполнявших рекомендации врача (со 155,8/88,2 до 144,8/81,7 мм рт. ст.). Масса миокарда левого желудочка в первой группе снизилась в среднем на 2,4%, а во второй увеличилась на 4,5%. Кроме того, высокая приверженность к лечению сопровождалась более значительным увеличением фракции выброса левого желудочка (на 3,2% и 0,5%, соответственно) и СКФ (на 11,0% и 7,7%).

Заключение. Вне зависимости от выбранной схемы антигипертензивной терапии около четверти пациентов в течение года частично или полностью отказались от лечения, что ограничивало его гипотензивное, кардио- и нефропротективное действие.

Ключевые слова. *Артериальная гипертония, антигипертензивная терапия, фармакологическая органопротекция, амбулаторная практика, приверженность.*

На протяжении последних десятилетий сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей проблемой общественного здравоохранения. По данным ВОЗ, в 2019 г. сердечно-сосудистые заболевания были причиной 32% случаев смерти в мире [1]. Во время пандемии COVID-19 в Российской Федерации сердечно-сосудистая смертность увеличилась на 6,6%, а ее доля в структуре общей смертности достигла 47%. При этом сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе повышают риск тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии [2,3].

Основной модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний – неконтролируемая артериальная гипертония (АГ), которая приводит к развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической болезни почек (ХБП), снижению когнитивных функций [4-6], а также является причиной более половины случаев сердечно-сосудистой смерти [7]. В настоящее время в мире насчитывается 1,28 млрд пациентов с АГ [8]. Ожидается, что к 2025 г. каждый пятый житель планеты будет страдать АГ, а каждый десятый – умрет от сердечно-сосудистых заболеваний вследствие неадекватного контроля АД [9]. Основными причинами считают распространение сер-

дечно-сосудистых факторов риска, в том числе гиподинамии, ожирения, никотиновой зависимости (включая курение электронных сигарет), и постарение населения [9-11].

Современные рекомендации по лечению АГ прежде всего основываются на оценке уровня АД [12], хотя критерии ее диагностики отличаются в разных странах. Например, в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов АГ была диагностирована у 50,2% из 20652 жителей Российской Федерации, а в соответствии с рекомендациями Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца – у 72,1% [13]. По данным скринингового исследования, проводившегося в 80 странах, АГ была выявлена у 34,9% из 1,2 млн обследованных, причем АД было повышено у 17,3% участников, не получавших антигипертензивную терапию, и не контролировалось у 46,3% пациентов, которые принимали антигипертензивные препараты [14]. D. Prakash и соавт. при обследовании пациентов с впервые выявленной АГ выявили поражение одного органа-мишени в 27,3% случаев, двух – в 21,3%, трех – в 12,0% [15]. Сегодня остается неясным, при каких именно значениях АД происходит поражение органов-мишеней [16], однако увеличение систолического АД (САД) на 20 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт. ст. сопровождалось двукратным ростом смертности от инфакта миокарда и инсульта [5,12].

При выборе стратегии антигипертензивной терапии помимо антигипертензивных свойств лекарственных средств (ЛС) следует учитывать их органопротективные свойства, т.е. способность предотвращать или минимизировать выраженность поражения органов-мишеней [17]. Основные классы антигипертензивных препаратов включают в себя ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и тиазидные и тиазидоподобные диуретики. Кроме того, для лечения АГ применяют α-адреноблокаторы и агонисты имидазолиновых рецепторов. Стартовую терапию часто начинают с комбинаций антигипертензивных средств, прежде всего фиксированных, что позволяет обеспечить синергизм их действия, подавить контррегуляторные механизмы повышения АД и, соответственно, достичь более выраженной стабилизации АД и улучшить переносимость лечения. При этом применение фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов (стратегия “одной таблетки”) способствовало повышению приверженности к лечению на 20% по сравнению с таковой у пациентов, получавших те же препараты по отдельности [18,19]. P. Gupta и соавт. выявили связь между количеством принимаемых таблеток и частичным или полным отказом от лечения. Так, при приеме одной таблетки пациенты не выполняли рекомендации менее чем в 10% случаев, двух таблеток – в 20%, трех таблеток – в 40% [20].

Поскольку выбор класса антигипертензивных препаратов не влияет на приверженность к лечению пациентов с АГ, можно предположить, что возможные побочные эффекты медикаментозного лечения не являются основной причиной несоблюдения врачебных рекомендаций [21]. По данным мета-анализов, наиболее частая причина прекращения антигипертензивной терапии заключается в бессимптомном или легком течении АГ, которая не воспринимается пациентами как состояние, требующее регулярного лечения [22]. Низкая приверженность к лечению была отмечена у пациентов, которым антигипертензивную терапию рекомендовала до развития сердечно-сосудистых осложнений [23]. По данным мета-анализа, низкая приверженность к антигипертензивной терапии наблюдалась у 45,0% больных АГ и была основной причиной неадекватного контроля АД [24], который необходим для снижения глобального бремени сердечно-сосудистых заболеваний за счет предотвращения развития или прогрессирования поражения органов-мишеней [25,26].

Целью исследования было изучение влияния применяемых в амбулаторной практике стратегий антигипертензивной терапии на показатели гемодинамики и органопротекции в условиях низкой приверженности к лечению.

Материал и методы

В проспективное неинтервенционное исследование включали амбулаторных пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени, у которых отсутствовали сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе, но имелись дополнительные факторы риска (избыточная масса тела, гиподинамия, никотиновая зависимость, стрессовый образ жизни, нарушения углеводного и липидного обмена) и сопутствующие заболевания. Тяжесть коморбидности определяли по шкале Cumulative Illness Rating Scale (CIRS), которая предполагает оценку состояния каждой из 14 систем органов в баллах: 0 – отсутствие заболеваний соответствующей системы, 1 – легкое отклонение от нормы или перенесенное в прошлом заболевание, 2 – болезни, требующие назначения медикаментозной терапии, 3 – заболевание, ставшее причиной инвалидности, 4 – тяжелая органная недостаточность, требующая проведения неотложной терапии. Сумма баллов по шкале CIRS варьируется от 0 до 56.

Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Не позднее трех месяцев до начала наблюдения пациентам лечащим врачом на свое усмотрение был рекомендован прием антигипертензивных препаратов. Исходно и через 1 год анализировали АД и частоту сердечных сокращений, проводили суточное мониторирование АД (СМАД), эхокардиографию и рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI. При эхокардиографии определяли динамику фракции выброса (ФВ) и массы миокарда (ММ) левого желудочка (ЛЖ). Анализ изучаемых показателей осуществлялся ретроспективно на основании медицинской документации. Кроме того, через 1 год лечащие врачи оценивали приверженность к лечению при опросе пациентов. Критериями низкой приверженности к лечению считали самостоятельную отмену или коррекцию схемы антигипертензивной терапии пациентом (частичный отказ) и полное несоблюдение врачебных рекомендаций (полный отказ).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы IBM SPSS 27.0. Характер распределения

ТАБЛИЦА 1. Схемы антигипертензивной терапии

Классы препаратов	n (%)
1-я группа (монотерапия; n=70)	
Ингибитор АПФ	27 (38,6)
БРА	22 (31,4)
Тиазидоподобный диуретик	8 (11,4)
Блокатор кальциевых каналов	5 (7,1)
Бета-адреноблокатор	4 (5,7)
Агонист имидазолиновых рецепторов	2 (2,9)
Альфа-адреноблокатор	2 (2,9)
2-я группа (двухкомпонентные СК; n=70)	
И нгибитор АПФ + тиазидоподобный диуретик	13 (18,6)
БРА + тиазидоподобный диуретик	11 (15,7)
Ингибитор АПФ + тиазидный диуретик	10 (14,3)
Ингибитор АПФ + блокатор кальциевых каналов	10 (14,3)
БРА + тиазидный диуретик	9 (12,7)
БРА + блокатор кальциевых каналов	8 (11,4)
Ингибитор АПФ + β-адреноблокатор	5 (7,1)
БРА + β-адреноблокатор	2 (2,9)
Агонист имидазолиновых рецепторов + тиазидоподобный диуретик	2 (2,9)
3-я группа (двухкомпонентные ФК; n=70)	
Ингибитор АПФ + блокатор кальциевых каналов	18 (25,7)
Ингибитор АПФ + тиазидный диуретик	14 (20,0)
БРА + блокатор кальциевых каналов	13 (18,6)
Ингибитор АПФ + тиазидоподобный диуретик	11 (15,7)
БРА + тиазидный диуретик	9 (12,9)
БРА + тиазидоподобный диуретик	5 (7,1)
4-я группа (трехкомпонентная ФК; n=70)	
Ингибитор АПФ + тиазидоподобный диуретик + β-адреноблокатор	70 (100,0)

Примечание: СК - свободная комбинация, ФК - фиксированная комбинация

количественных данных оценивался с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Количественные данные представлены в виде средних арифметических значений (M) и стандартных отклонений (SD). Для сравнения связанных групп пациентов по одному или нескольким признакам, распределение которых подчинялось закону нормального распределения, применяли однофакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями (repeated measures ANOVA/ANOVARM). Три и более связанных групп сравнивали по качественному биноминальному признаку с помощью критерия Q Кохрена (Cochran's Q test).

Результаты

В проспективное исследование были включены 280 амбулаторных пациентов с впервые выявленной АД, в том числе 145 мужчин и 135 женщин в возрасте 50,5±4,2 лет. В зависимости от назначенной антигипертензивной терапии пациенты были распределены на 4 группы: 1-я (n=70) – монотерапия, 2-я (n=70) – свободная комбинация двух антигипертензивных препаратов, 3-я (n=70) – фиксированная комбинация двух антигипертензивных препаратов, 4-я (n=70) – фиксированная комбинация трех антигипертензивных средств (табл. 1). Средний балл по шкале CIRS в четырех группах составил 10,2, 9,9, 9,6 и 10,8, соответственно, что соответствовало легкой степени коморбидности. Среднее число препаратов, которые пациенты получали по поводу сопутствующих заболеваний в четырех группах, равнялось 1,7, 2,2, 2,7 и 2,4, соответственно. Десять пациентов (3,6%) не завершили наблюдение в течение года по несвязанным с АГ обстоятельствам.

По данным опроса, через 1 год низкая приверженность к лечению была зафиксирована у 16 (22,5%) пациентов 1-й группы, 22 (31,0%) – 2-й группы, 18 (25,5%) – 3-й группы и 15 (21,1%) – 4-й группы.

Случаев смерти или цереброваскулярных и сердечно-сосудистых событий во всех группах не зарегистрировано. В течение года развитие неосложненного гипертонического криза наблюдали у 41 (15,2%) пациента, в том числе у 14 (20,9%) – в 1-й группе, у 11 (16,7%) – во 2-й, у 9 (13,0%) – в 3-й и у 7 (10,3%) – в 4-й. В трети случаев пациентам потребовалась госпитализация для коррекции АД, в том числе 5 (35,7%) из 14 в 1-й группе, 4 (36,4%) из 11 во 2-й, 3 (33,3%) из 9 в 3-й и 2 (28,6%) из 7 в 4-й. Частота неосложненного гипертонического криза и связанной с ним экстренной госпитализации достоверно не отличалась между группами. У 6 и 3 больных 2-й и 3-й групп, соответственно, во время наблюдения зафиксированы зафиксированы эпизоды артериальной гипотонии (3,2%).

Все схемы терапии обеспечивали антигипертензивный эффект. Целевые значения АД были достигнуты у 54 (80,6%) больных 1-й группы, 59 (89,4%) – 2-й группы, 64 (92,8%) – 3-й группы и 59 (86,8%) – 4-й группы. Офисное систолическое АД через 1 год в четырех группах снизилось на 9,8%, 11,4%, 10,8% и 12,1%, соответственно ($p<0,05$ по сравнению с исходным во всех группах), а диастолическое – на 7,2%, 10,7%, 10,7% и 11,7% ($p<0,05$) (табл. 2). Частота сердечных сокращений также снизилась на 4,2, 0,3%, 3,2% и 12,4%, соответственно. Наиболее выраженное снижение этого показа-

ТАБЛИЦА 2. Сравнение динамики офисного АД, эхокардиографических показателей и СКФ между группами

Показатели/группы	Исходно	12 мес	Δ%
САД, мм рт. ст.			
1-я группа	153,7±3,2	138,6±3,2	-9,8
2-я группа	156,2±2,7	138,4±2,4	-11,4
3-я группа	156,3±3,4	139,3±3,8	-10,8
4-я группа	154,8±3,6	136,1±3,4	-12,1
ДАД, мм рт. ст.			
1-я группа	86,8±3,5	80,6±3,4	-7,2
2-я группа	87,9±3,2	78,4±3,1	-10,7
3-я группа	88,5±2,9	79,0±2,4	-10,7
4-я группа	87,5±2,9	77,2±2,5	-11,7
Фракция выброса ЛЖ, %			
1-я группа	61,9±1,1	63,4±1,3	2,4
2-я группа	62,1±1,3	65,5±1,2	5,5
3-я группа	61,1±0,9	63,2±1,0	3,4
4-я группа	60,7±1,1	63,4±1,0	4,5
Масса миокарда ЛЖ, г			
1-я группа	203,9±1,4	201,3±1,3	-1,3
2-я группа	205,6±1,6	204,7±1,4	-1,3
3-я группа	206,2±1,4	204,8±1,5	-0,7
4-я группа	204,3±1,3	201,3±1,2	-0,5
СКФ, мл/мин/1,73 м^2			
1-я группа	97,1±2,0	104,9±1,9	8,0
2-я группа	97,1±1,7	106,6±2,1	9,8
3-я группа	95,7±2,0	107,5±2,0	12,3
4-я группа	94,5±1,8	104, ±1,9	10,5

Примечание: изменения всех показателей были статистически значимыми ($p<0,05$).

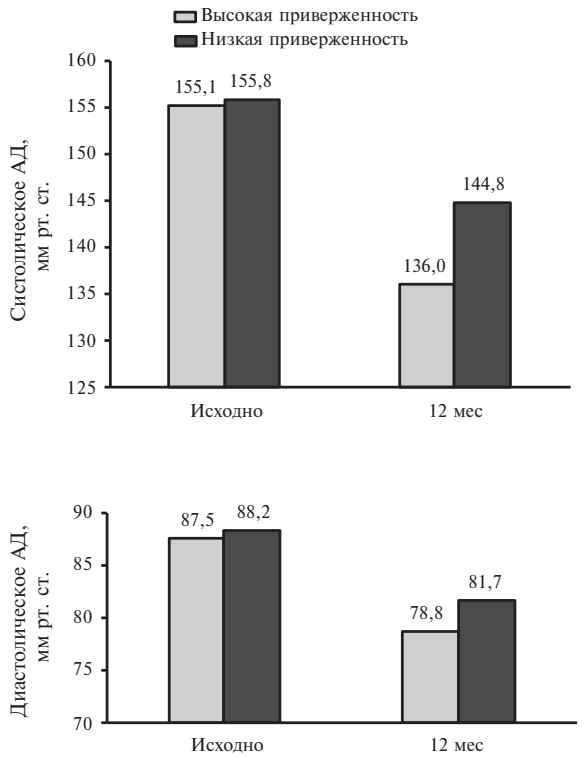


Рис. 1. Снижение офисного систолического и диастолического АД в зависимости от приверженности к лечению

теля в 4-й группе объяснялось тем, что одним из компонентов антигипертензивной терапии у всех больных был β-адреноблокатор.

В результате лечения ФВ ЛЖ увеличилась в среднем на 2,4-5,5% в четырех группах, а ММ ЛЖ снизилась на 0,7-1,5% (табл. 2). Кроме того, антигипертензивная терапия привела к увеличению СКФ на 8,0-12,3% (табл. 2).

Результаты лечения были также сопоставлены у пациентов с низкой приверженностью к антигипертензивной терапии (n=71) и больных, принимавших антигипертензивные препараты в соответствии с рекомендациями врача (n=199). Следует отметить, что среди больных с низкой приверженностью, получавших монотерапию или фиксированные комбинации, отказ от антигипертензивной терапии отмечался на 23,1% реже. Регулярный прием антигипертензивных средств сопровождался более значительным (p<0,05) снижением как систолического, так и диастолического офисного АД (рис. 1). Кроме того, при высокой приверженности к лечению было отмечено более значительное (p<0,05) увеличение ФВ ЛЖ (табл. 3). При невыполнении рекомендаций врача ММ ЛЖ увеличилась в среднем на 4,5%, в то время как при высокой приверженности к антигипертензивной терапии она снизилась на 2,4% (табл. 3). Расчетная СКФ при низкой и высокой приверженности к лечению увеличилась на 7,7% и 11,0%, соответственно.

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о том, что все применяемые в амбулаторной практике схемы антигипертензивной терапии (монотерапия, двухкомпонентная и трехкомпонентная комбинации) обеспечивают контроль АД у пациентов с впервые выявленной АГ 1-2 степени и обладают органопротективными свойствами, в частности замедляют ремоделирования ЛЖ и вызывают увеличение СКФ. В 91,1% случаев пациентам назначали ингибиторы АПФ или БРА. В крупных проспективных исследованиях доказано, что блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы вызывают снижению ММ ЛЖ, что, в свою очередь, обеспечивает снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений вдвое [28,29]. Кроме того, препараты этих групп оказывают нефропротективное действие [30-32]. Во всех группах через год после начала наблюдение среднее АД было ниже 140/90 мм рт. ст., что, по данным многочисленных исследований, способствует снижению риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [33,34].

Несмотря на применение в амбулаторной практике современных схем антигипертензивной терапии, которые не только оказывают гипотензивное действие, но и обладают органопротективными свойствами [36], на практике пациенты достигают целевых показателей АД менее чем в 50% случаев [25,37,38], в первую очередь, вследствие низкой приверженности к лечению. В течение первых 6 мес от медикаментозного лечения АГ отказываются до трети пациентов, а в течение года – до половины [39]. По данным нашего исследования, в течение года от антигипертензивной терапии частично или полностью отказались 26,3% пациентов.

Один из подходов к повышению приверженности к лечению – стратегия “одной таблетки”. В рамках настоящего исследования, пациенты, получавшие

ТАБЛИЦА 3. Влияние антигипертензивной терапии на показатели эхокардиографии и СКФ в зависимости от приверженности к лечению

Показатели	Высокая приверженность			Низкая приверженность		
	Исходно	12 мес	Δ%	Исходно	12 мес	Δ%
Эхокардиография						
Фракция выброса ЛЖ, %	61,3±1,5	63,3±1,3	3,2	61,8±1,2	62,1±1,4	0,5
Масса миокарда ЛЖ, г	206,7±1,3	201,3±1,5	-2,4	200,1±1,6	209,2±1,4	4,5
СКФ, мл/мин/1,73 м^2	95,5±1,9	106,0±2,1	11,0	96,5±2,2	103,9±2,0	7,7

Примечание: изменения всех показателей были статистически значимыми (p<0,05)

монотерапию или фиксированные комбинации антигипертензивных средств в виде одной таблетки, на 23,1% реже частично или полностью отказывались от терапии, что согласуется с опубликованными ранее данными [18,19]. Высокая приверженность к антигипертензивной терапии у пациентов с впервые выявленной АГ сопровождалась более выраженным снижением офисного АД, а отсутствие приверженности к лечению нивелировало его кардиопротективный эффект. Так, у пациентов, регулярного принимавших антигипертензивные препараты, ММ ЛЖ снизилась в среднем на 5,4 г, в то время как при низкой приверженности к терапии она увеличилась на 9,1 г. Кроме того, в первой группе отмечено более значительное увеличение ФВ ЛЖ и СКФ.

Заключение

Амбулаторным пациентам с впервые установленной АГ 1-2 степени и без сердечно-сосудистых осложнений в анамнезе лечащие врачи первичного звена рекомендовали различные схемы антигипертензивной терапии (монотерапия, двух- и трехкомпонентные комбинации), которые в течение одного года способствовали стабилизации АД, нормализации его вариабельности и оказывали благоприятное влияние на систолическую функцию и ММ ЛЖ и СКФ. Эффективность антигипертензивной терапии и ее кардио- и нефропротективное действие значительно снижались в случае частичного или полного отказа пациента от приема антигипертензивных препаратов. Результаты исследования свидетельствуют о том, что в реальной амбулаторной практике по-прежнему остается актуальным вопрос повышения приверженности пациентов с АГ к лечению с целью адекватной профилактики сердечно-сосудистых осложнений, в первую очередь, хронической сердечной недостаточности.

Конфликт интересов: нет.

1. World Health Organization. (WHO). Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds).
2. O'Gallagher K, Shek A, Bean DM, et al. Pre-existing cardiovascular disease rather than cardiovascular risk factors drives mortality in COVID-19. BMC Cardiovasc Disord 2021;21(1):327.
3. Bae S, Kim SR, Kim MN, et al. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis. Heart 202;107(5):373-80.
4. Iqbal AM, Jamal SF. Essential hypertension. Updated 2021 Jul 26. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls 2022 Jan. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539859/
5. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002;360(9349):1903-13.
6. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. Lancet 2014;383:1899-911.
7. He J, Whelton PK. Elevated systolic blood pressure and risk of cardiovascular and renal disease: overview of evidence from observational epidemiologic studies and randomized controlled trials. Am Heart J 1999;138(3):211–9.
8. Zhou B, Carrillo-Larco MR, Danaei G, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. Lancet 2021;398:957–80.
9. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update. Circulation 2021;143:e254–743.
10. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2224–60.
11. Piera-Jimenez J, Winters M, Broers E, et al. Changing the health behavior of patients with cardiovascular disease through an electronic health intervention in three different countries: cost-effectiveness study in the Do Cardiac Health: Advanced New Generation Ecosystem (Do CHANGE) 2 Randomized Controlled Trial. J Med Internet Res 2020;22(7):e17351.
12. Herrett E, Gadd S, Jackson R, et a. Eligibility and subsequent burden of cardiovascular disease of four strategies for blood pressure-lowering treatment: a retrospective cohort study. Lancet 2019;10199:663-71.
13. Ерина А.М., Ротарь О.П., Солнцев В.Н. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики. Кардиология 2019;59(6):5-11 [Erina AM, Rotar OP, Solntsev VN, et al. Epidemiology of arterial hypertension in Russian Federation – importance of choice of criteria of diagnosis. Kardiologiia 2019;59(6):5-11 (In Russ.)].
14. Beaney T, Schutte AE, Tomaszewski M, et al; MMM Investigators. May Measurement Month 2017: an analysis of blood pressure screening results worldwide. Lancet Glob Health 2018;6(7):e736-43.
15. Prakash D. Target organ damage in newly detected hypertensive patients. J Family Med Prim Care 2019;8(6):2042-6.
16. Williamsom JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged ⩾75 years: a randomized clinical trial. JAMA 2016;315(24):2673–82.
17. Parati G, Lombardi C, Pengo M, et a. Current challenges for hypertension management: From better hypertension diagnosis to improved patients' adherence and blood pressure control, Intern J Cardiol 2021;0167-5273:262-9.
18. Dezii CM. A retrospective study of persistence with single-pill combination therapy vs. concurrent two-pill therapy in patients with hypertension. Manag Care 2000;9:2–6.
19. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. Hypertension 2010;55:399–407.
20. Gupta P, Patel P, Strauch B, et al. Biochemical screening for nonadherence is associated with blood pressure reduction and improvement in adherence. Hypertension 2017,70(5):1042-8.
21. Ashoorkhani M, Majdzadeh R, Gholami J, et al. Understanding non-adherence to treatment in hypertension: A qualitative study. Int J Community Based Nurs Midwifery 2018;6(4):314–23.
22. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. Amer J Med 2012;9:882-7.
23. Alhaddad IA, Hamoui O, Hammoudeh A, Mallat S. Treatment adherence and quality of life in patients on antihypertensive medications in a Middle Eastern population: adherence. Vasc Health Risk Manag 2016;12:407–13.
24. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, et al. Nonadherence to antihypertensive drugs: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2017; 96(4):e5641.
25. Cameron AC, Lang NN, Touyz RM. Drug treatment of hypertension: focus on vascular health. Drugs 2016;76(16):1529–50.
26. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet 2016;387(10017):435–43.
27. Fan Z, Wu G, Yue M, et al. Hypertension and hypertensive left ventricular hypertrophy are associated with ACE2 genetic polymorphism. Life Sciences 2019; 225:39-45.
28. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. Amer J Med 2003; 115:41–46.
29. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. Am J Hypertens 2003;16:895–9.
30. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Hypertens 2009;27:2121–58.
31. Deutsche Hochdruckliga. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2009;38:137–88.
32. Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2008;358:2433–46.
33. Kjeldsen SE. Hypertension and cardiovascular risk: General aspects. Pharmacol Res 2018;1043-6618:95-99.
34. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013;31(7):1281-357.
35. Dorobanţu M, Darabont R, Ghiorghe S, et al. Hypertension prevalence and control in Romania at a seven-year interval. Comparison of SEPHAR I and II surveys. J Hypertens 2014;32:39–47.
36. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Europ Heart J 2018;33(01):3021-104.
37. Ротарь О.П., Толкунова К.М., Мевша О.В. и др. Скрининговое измерение артериального давления в российской популяции (результаты акции МММ17). Артериальная гипертензия 2018;24(4):448-58. [Rotar OP, Tolkunova KM, Mevsha OV, et al. Screening blood pressure measurement in the Russian population (the results of the MMM17 activity). Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension 2018;24(4):448-58 (In Russ.)].
38. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. J Hypertens 2004;22(1):11–9.
39. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. Amer J Med 125(9):882–887.

Cardio- and nephroprotective effects of antihypertensive therapy in nonadherent hypertensive patients

S.S. Simenyura[1], Zh.M. Sizova[1], N.N. Shindryaeva[1,3], A.V. Legoshina[2]

[1]Sechenov First Moscow State Medical University, [2]Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, [3]Municipal Polyclinic №2, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the impact of various regimens of antihypertensive treatment on blood pressure and target organs in nonadherent hypertensive patients.

Material and methods. In a prospective study, we followed 280 adult hypertensive patients with additional cardiovascular risk factors who had no history of cardiovascular complications. All patients received monotherapy or free or fixed combinations of antihypertensive drugs, which were chosen by their treating physicians. At baseline and at one year, we measured blood pressure, heart rate, left ventricular mass and ejection fraction and estimated glomerular filtration rate (eGFR). Adherence to treatment was evaluated at the end of one year follow-up.

Results. Adherence to antihypertensive therapy was low in 71 (26.3%) of 280 patients. Adherent hypertensive patients have achieved a greater lowering of blood pressure (from 155.1/87.5 up to 136.0/78.8 mm Hg) than nonadherent patients (from 155.8/88.2 up to 144.8/81.7 mm Hg). Left ventricular mass has decreased by 2.4% in the former group and increased by 4.5% in the latter one. High adherence to antihypertensive treatment was also associated with a greated increase in left ventricular ejection fraction (by 3.2% vs. 0.5%) and eGFR (by 11.0% vs. 7.7%).

Conclusion. Over one year, low adherence to antihypertensive treatment was detected in approximately one fourth of hypertensive patients and was associated with lesser antihypertensive, cardio- and nephroprotective effects.

Key words. *Arterial hypertension, antihypertensive therapy, nephroprotection, cardioprotection, ahderence.*

Conflict of interests: none declared.

Correspondence to: S.S. Simenyura. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119881, Russia. sonya@simenyura.com.

To cite: Simenyura SS, Sizova ZhM, Shindryaeva NN, Legoshina AV. Cardio- and nephroprotective effects of antihypertensive therapy in nonadherent hypertensive patients. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(3):16-21 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-16-21.

Поражение сердца при болезни Фабри: особенности течения и диагностическое значение магнитно-резонансной томографии и speckle-tracking эхокардиографии

А.С. Моисеев[1,2], Е.А. Мершина[2], А.Ф. Сафарова[3], Е.А. Тао[1], Н.М. Буланов[1], В.И. Шоломова[1], Ж.Д. Кобалава[3], Е.П. Павликова[2], С.В. Моисеев[1,2], В.В. Фомин[14]

[1]Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), [2]Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, [3]Кафедра внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики РУДН, [4]Кафедра факультетской терапии №1, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Для корреспонденции: А.С. Моисеев. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. moiseev7alexey@gmail.com.

Для цитирования: Моисеев А.С., Мершина Е.А., Сафарова А.Ф. и др. Поражение сердца при болезни Фабри: особенности течения и диагностическое значение магнитно-резонансной томографии и speckle-tracking эхокардиографии. Клин фармакол тер 2022;31(3):22-29 [Moiseev A, Mershina E, Safarova A, et al. Heart involvement in Fabry disease: clinical features, cardiac MRI and speckle-tracking echocardiography. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(3):22-29 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-22-29.

Цель. Изучение частоты и течения поражения сердца при болезни Фабри (БФ) и диагностического значения магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием гадолинием и speckle-tracking эхокардиографии.

Материал и методы. В исследование были включены 186 взрослых пациентов с БФ, в том числе 114 мужчин (медиана возраста — 38,0 лет). 116 больным была проведена МРТ сердца с контрастированием гадолинием на томографах Магнетом Аванто (Siemens Healthcare) или Оптима 450 (GE Healthcare), а 35 — speckle-tracking эхокардиография на аппаратах Vivid 7, Vivid E9 или E95 (GE Healthcare). Критерием гипертрофии миокарда было увеличение толщины стенки левого желудочка (ЛЖ) и/или межжелудочковой перегородки ⩾12 мм.

Результаты. При МРТ сердца асимметричная или симметричная гипертрофия ЛЖ была выявлена у 58 (50,0%) из 116 пациентов. У мужчин она развивалась чаще и примерно на 10 лет раньше, чем у женщин. У 22 (37,9%) из 58 пациентов с гипертрофией миокарда определялись очаги фиброза. 14 (63,6%) из 22 больных с выраженной гипертрофией ЛЖ находились на лечении гемодиализом. При speckle-tracking эхокардиографии у пациентов с гипертрофией миокарда выявлено снижение глобальной продольной деформации ЛЖ (GLS) и ухудшение показателей его работы несмотря на отсутствие снижения фракции выброса ЛЖ. Основным проявлением гипертрофии ЛЖ при БФ были аритмии, прежде всего фибрилляция предсердий (8,7% и 5,6% у мужчин и женщин, соответственно). У 16 (8,7%) из 186 больных поражение сердца было ведущим в клинической картине заболевания (боли в сердце, нарушение ритма и/или изменения на ЭКГ), в связи с чем они обращались к кардиологу, а при обследовании обсуждался диагноз гипертрофической кардиомиопатии. Умерли 18 (9,7%) из 186 больных (медиана возраста на момент смерти — 44,5 лет), в том числе 17 — от сердечно-сосудистых причин (преимущественно внезапно). Все умершие пациенты были мужчинами, а 14 из них находились на лечении гемодиализом.

Заключение. Поражение сердца наблюдалось примерно у половины взрослых пациентов с БФ и характеризовалось развитием симметричной или асимметричной гипертрофии ЛЖ, часто сочетавшейся с фиброзом миокарда. Две трети больных с выраженной гипертрофией ЛЖ нуждались в заместительной почечной терапии, которая сопровождалась также значительным увеличением смертности от сердечных причин.

Ключевые слова. *Болезнь Фабри, гипертрофия левого желудочка, магнитно-резонансная томография, speckle-tracking эхокардиография, смертность.*

Болезнь Фабри (БФ) — это редкое наследственное заболевание, которое относится к лизосомным болезням накопления и развивается в результате мутаций гена *GLA*, расположенного на Х-хромосоме и кодирующего лизосомный фермент α-галактозидазу А [1,2]. Дефицит этого фермента, разрушающего гликосфинголипиды в лизосомах, приводит к их накоплению в клетках и прогрессирующей дисфункции внутренних органов. Гликосфинголипиды откладываются во всех клетках сердца, в том числе кардиомиоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, клетках эндокарда и проводящей ткани, фибробластах клапанов [3]. Накопление гликосфинго-

липидов в кардиомиоцитах вызывает прогрессирующую гипертрофию левого желудочка, которая является истинной, так как доля гликосфинголипидов составляет менее 3% от массы миокарда [4]. Важную роль в патогенезе кардиомиопатии при БФ, особенно на более ранних этапах, играет воспаление, развивающееся под действием гликосфинголипидов, которые выступают в роли аутоантигенов и индуцируют различные биохимические и функциональные изменения в клетках [5]. Гипертрофия миокарда при БФ часто сопровождается аритмиями и в конечном итоге приводит к развитию хронической сердечной недостаточности на фоне прогрессирующего фиброза миокарда [6].

При классическом варианте БФ первые симптомы, в том числе нейропатическая боль, ангиокератомы, сниженное потоотделение, желудочно-кишечные нарушения, появляются в детском или подростковом возрасте, однако поражение сердца и других органов, прежде всего почек и головного мозга, формируется в возрасте 20-30 лет и старше [7]. Выделяют также поздний вариант заболевания, при котором ранние симптомы отсутствуют и отмечается позднее начало, обычно в возрасте 40-50 лет, с изолированным или преимущественным поражением одного органа, прежде всего сердца. Поздний вариант болезни Фабри ассоциируется с определенными мутациями гена *GLA*, например, *IVS4+919G>A*, которая часто встречается у жителей Тайваня [8]. В наших предыдущих публикациях были рассмотрены различные проявления и исходы БФ [9-12].

Целью настоящего исследования было изучение частоты и особенностей течения поражения сердца при БФ и диагностического значения магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием гадолинием и speckle-tracking эхокардиографии.

Материал и методы

В исследование включали взрослых пациентов (18 лет и старше) с БФ, обследованных в клинике им. Е.М. Тареева. Критериями диагноза БФ служили наличие патогенной мутации гена *GLA* в сочетании со снижением активности α-галактозидазы А (у мужчин), повышением содержания глоботриаозилсфингозина (Lyso-GL3) в высушенных пятнах крови и/или по крайней мере одним типичным проявлением заболевания (нейропатическая боль, ангиокератомы и вихревидная кератопаия) [13]. У родственников пробанда диагноз устанавливали на основании наличия той же патогенной мутации гена *GLA*.

Молекулярно-генетическое исследование и определение содержания α-галактозидазы А и Lyso-GL3 проводили в лабораториях Centogene AG (Росток, Германия), ARCHIMED Life Science GmbH (Вена, Австрия), Медико-генетического научного центра имени академика Н.П. Бочкова и/или Национального медицинского исследовательского Центра Здоровья Детей. Активность α-галактозидазы А и уровень Lyso-GL3 в высушенных пятнах крови измеряли методом тандемной масс-спектрометрии. Нормальным считали содержание Lyso-GL3 менее 2,0 нг/мл. При молекулярно-генетическом исследовании изучали все кодирующие экзоны (1-7) с прилегающими интронными областями гена GLA. Минорные варианты генома с частотой встречаемости менее 0,5% в соответствии с информационной базой gnomAD19, в том числе нуклеотидные варианты, не описанные ранее, подвергались биоинформатическому анализу в программе Alamut Visual (Interactive Biosoftware, Франция) и валидировались при помощи секвенирования по Сэнгеру. Последовательности нуклеотидов сравнивали с референсной базой данных GenBank Accession20 с использованием программы Geneious, версия R10 (Biomatters, Новая Зеландия).

У всех больных определяли суточную альбуминурию турбидиметрическим методом, протеинурию стандартным методом, сывороточный уровень креатинина и рассчитывали скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI. Экскрецию альбумина/белка с мочой и функцию почек оценивали на основании рекомендаций KDIGO [14]. Очаговые изменения в белом вещества головного мозга и признаки перенесенного инсульта определяли при МРТ головного мозга (Siemens Magnetom Skyra 3 Тесла).

МРТ сердца выполняли на магнитно-резонансных томографах с напряженностью поля 1,5 Тл Магнетом Аванто (Siemens Healthcare, Germany) или Оптима 450 (GE Healthcare, USA). Для выявления отсроченного контрастирования миокарда использовали контрастный гадолиний-содержащий препарат, который вводили внутривенно в дозе 0,15 ммоль/кг. Индексированные значения конечных систолического и диастолического объемов левого желудочка (ЛЖ), а также массу миокарда (ММ) ЛЖ определяли полуавтоматически с помощью программного обеспечения CMR 42 путем обработки срезов по короткой оси ЛЖ. Критерием гипертрофии миокарда было увеличение толщины стенки ЛЖ и/или межжелудочковой перегородки ⩾12 мм. Выделяли легкую (12-13 мм), умеренную (14-15 мм) и выраженную (>15 мм) гипертрофию миокарда. При диагностике гипертрофии левого желудочка учитывали также индекс массы миокарда (верхняя граница нормы 85 г/м^2 у мужчин и 81 г/м^2 у женщин) [15].

Эхокардиографию проводили на экспертных аппаратах Vivid 7, Vivid E9 или E95 (GE Healthcare) по стандартному протоколу с анализом изображений при помощи программного обеспечения EchoPAC (GE Healthcare, США). Помимо стандартных показателей с помощью speckle-tracking эхокардиографии определяли глобальную продольную деформацию ЛЖ (GLS, %) и рассчитывали показатели его работы в автоматическом режиме: GWI (Global Work Index, мм рт. ст. %) – индекс глобальной работы, определяемый как объем миокардиальной работы, выполняемой левым желудочком в систолу и равный площади под кривой давление-деформация, GCW (Global Constructive Work, мм рт. ст. %) – глобальная конструктивная работа, обеспечивающая насосную функцию сердца и представляющая собой сумму положительной работы в систолу и отрицательной работы в диастолу, GWW (Global Wasted Work, мм рт. ст. %) – показатель работы впустую, который рассчитывается как сумма отрицательной работы во время систолы и положительной работы в диастолу, GWE (Global Work Efficiency, %) – эффективность глобальной работы, определяемая по формуле GCW/(GCW+GWW).

Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, США). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Данные для количественных показателей с распределением, отличавшимся от нормального, приведены в виде медианы и межквартильного размаха (Me (IQR)). Медианы количественных показателей сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента (при отсутствии значимых отклонений от нормального распределения) или U-критерия Манна-Уитни (при отклонении распределения от нормального), а качественные показатели – с помощью

ТАБЛИЦА 1. Клиническая и демографическая характеристика больных с БФ

Показатели	Все (n=186)	Мужчины (n=114)	Женщины (n=72)	p
Возраст на момент обследования, лет	38,0 (29,0;49,0)	36,0 (29,0;46,0)	42,5 (30,0;56,5)	<0,01
Снижение активности α-галактозидазы А, n (%)	120/153 (78,4)	96/103 (93,2)	24/50 (48,0)	<0,01
Типы мутаций гена GLA, n (%)				
миссенс	112 (60,2)	71 (62,3)	41 (56,9)	0,28
нонсенс	31 (16,7)	15 (13,2)	16 (22,2)	0,79
другие	43 (23,1)	28 (24,6)	15 (20,8)	0,34
Медиана содержания Lyso-GL3, нг/мл	15,2 (6,8;80,5)	70,38 (25,5;98,0)	7,41 (4,1;10,9)	<0,01
Ранние симптомы БФ, n (%)				
нейропатическая боль	131 (70,4)	88 (77,2)	43 (59,7)	0,01
ангиокератомы	66 (35,5)	57 (50,0)	9 (12,5)	<0,01
гипо-/ангидроз	99 (53,2)	75 (65,8)	24 (33,3)	<0,01
желудочно-кишечные нарушения	52 (27,9)	39 (34,2)	13 (18,1)	0,01
вихревидная кератопатия	108/162 (66,7)	56/92 (60,9)	52/70 (74,3)	0,05
Поражение внутренних органов, n (%)				
альбуминурия/протеинурия	135 (72,6)	78 (68,4)	57 (79,2)	0,08
СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2	69 (37,1)	57 (50,0)	12 (16,7)	<0,01
заместительная почечная терапия	49 (26,3)	48 (42,1)	1 (5,0)	<0,01
очаговые изменения на МРТ головного мозга	90/174 (51,7)	58/105 (55,2)	32/69 (46,4)	0,16
инсульт в анамнезе	36 (19,4)	27 (23,7)	9 (12,5)	0,04
катаракта Фабри	31 (16,7)	29/92 (31,5)	2/70 (2,9)	<0,01
нейросенсорная тугоухость	34 (18,3)	29 (25,4)	5 (6,9)	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между мужчинами и женщинами. Альбуминурия – эскреция альбумина с мочой >30 мг/сут

точного критерия Фишера. Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплана-Мейера. Различия считали достоверными при величине p<0,05. Все результаты приведены с двусторонним уровнем значимости.

Результаты

Характеристика пациентов. В исследование были включены 186 взрослых пациентов с БФ, в том числе 114 мужчин и 72 женщины (табл. 1). Медиана возраста составила 38,0 лет (29,0;49,0). Среди обследованных был 101 (54,3%) пробанд, в то время как в остальных случаях диагноз был установлен в процессе семейного скрининга, т.е. обследования родственников индексных пациентов. У всех больных были выявлены патогенные мутации гена *GLA*, в основном миссенс мутации. У большинства пациентов наблюдался классический вариант БФ, характеризующийся появлением типичных симптомов, таких как нейропатическая боль, ангиокератомы и/или сниженное потоотделение, в детском или подростковом возрасте. У 159 (85,5%) больных наблюдалось поражение почек, проявлявшееся альбуминурией/протеинурией и/или снижением расчетной СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2, а у 100 (53,8%) – поражение головного мозга в виде бессимптомных очаговых изменений белого вещества головного мозга, определявшихся при МРТ, или инсульта, в том числе повторного. 49 (26,3%) больных получали заместительную почечную терапию (программный гемодиализ у 45 пациентов, трансплантация почки была выполнена 4 больным).

Результаты МРТ. МРТ сердца была проведена 116 пациентам с болезнью Фабри, включая 67 мужчин и 49 женщин. Медиана возраста пациентов составила 34,5 лет (27,5;45,0). Мужчины были несколько моложе женщин, однако разница медианы возраста у пациентов разного пола была статистически незначимой: 34,5 (27,5;45,0) и 37,0 (29,0;50,0) лет, соответственно (p=0,06). Медиана индекса ММЛЖ у мужчин достоверно превышала таковую у женщин: 78,0 и 61,0 г/м^2, соответственно (p<0,01). Как у мужчин, так и женщин выявлена прямая корреляция между индексом ММЛЖ и возрастом (r=0,492, p=0,015 и r=0,522, p=0,001, соответственно).

Гипертрофия левого желудочка была диагностирована у 58 (50,0%) из 116 пациентов, в том числе у 41 (61,2%) из 67 мужчин и 17 (34,7%) из 49 женщин. Разница частоты гипертрофии миокарда между мужчинами и женщинами не достигла статистической значимости (p=0,18), однако кумулятивная частота гипертрофии левого желудочка в зависимости от возраста, рассчитанная с помощью метода Каплана-Мейера, у мужчин была достоверно выше, чем у женщин (p<0,01) (рис. 1). Кроме того, гипертрофия миокарда у мужчин развивалась примерно на 10 лет

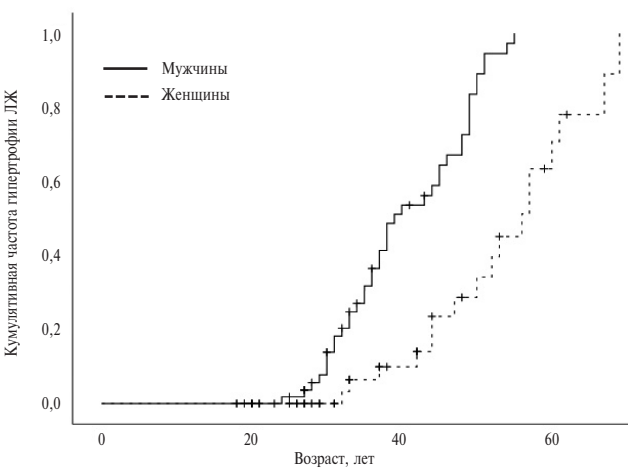


Рис. 1. Кумулятивная частота гипертрофии ЛЖ у мужчин и женщин с БФ в зависимости от возраста

ТАБЛИЦА 2. Сравнение пациентов с гипертрофией ЛЖ/фиброзом миокарда и нормальной толщиной стенок миокарда/без фиброза

Показатели	Гипертрофия ЛЖ			Фиброз миокарда		
	Есть (n=58)	Нет (n=58)	p	Есть (n=25)	Нет (n=91)	p
Мужчины, n (%)	41 (70,7)	26 (44,8)	<0,01	17 (68,0)	50 (54,9)	0,17
Медиана возраста, лет	43,5 (34,0;50,0)	28,0 (25,0;36,0)	<0,01	48,0 (37,0;53,0)	32,0 (27,0;42,0)	<0,01
Индекс ММЛЖ, г/м^2	98 (77,0;130,0)	64,0 (57,0;71,0)	<0,01	120,0 (92,5;146,5)	71 (61,0;81,0)	<0,01
Очаги фиброза	22 (37,9)	3 (5,2)	<0,01	-	-	-
Вклад массы папиллярных мышц, %	6,4 (5,7;10,4)	9,8 (6,7;11,1)	0,09	6,1 (5,7;7,6)	9,6 (6,2;12,1)	0,89
Толщина стенки ЛЖ, мм	10,0 (9,0;13,0)	7,0 (6,0;8,0)	<0,01	11,0 (9,0;13,0)	8,0 (7,0;10,0)	<0,01
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	14,0 (12,0;17,0)	9,0 (8,0;10,0)	<0,01	15,0 (12,0;18,0)	10,0 (9,0;13,0)	<0,01
Конечный диастолический размер ЛЖ, см	5,1 (4,8;5,6)	5,0 (4,6;5,3)	0,04	5,1 (5,0;5,6)	5,1 (4,6;5,4)	0,17
Конечный систолический размер ЛЖ, см	3,3 (3,0;3,8)	3,2 (2,9;3,5)	0,34	3,4 (2,9;3,8)	3,2 (2,9;3,6)	0,54
Индекс конечного диастолического объема ЛЖ, мл/м^2	74,0 (61,0;89,3)	74,0 (67,0;84,5)	0,09	73,0 (60,5;92,0)	75,0 (63,9;85,0)	0,93
Индекс конечного систолического объема ЛЖ, мл/м^2	25,5 (17,0;34,0)	26,5 (20,0;32,0)	0,84	22,0 (17,0;29,0)	26,4 (20,0;32,0)	0,27
Фракция выброса ЛЖ, %	67,0 (61,0;72,0)	67,0 (62,0;71,0)	0,97	67,0 (63,0;72,0)	67,0 (62,0;71,0)	0,74
Конечный диастолический размер ПЖ, см	4,0 (3,7;4,5)	4,0 (3,5;4,5)	0,33	4,2 (3,7;4,8)	4,0 (3,6;4,4)	0,35
Конечный систолический размер ПЖ, см	3,0 (2,7;3,5)	3,0 (2,5;3,4)	0,99	3,2 (2,6;3,5)	3,0 (2,6;3,4)	0,49
Размер левого предсердия, см	4,0 (3,6;4,4)	3,7 (3,3;4,0)	<0,01	4,0 (3,7;4,3)	3,8 (3,3;4,1)	0,06

Примечание: ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек, ЛП – левое предсердие. Приведены медианы и интерквартильный размах, если не указано иное

раньше, чем у женщин.

Пациенты, у которых была выявлена гипертрофия миокарда, были старше больных с нормальной ММЛЖ (43,5 и 28,0 лет, соответственно) (табл. 2). Кроме того, в первой группе была значительно больше доля мужчин (70,7% и 44,8%, соответственно). Легкая гипертрофия миокарда ЛЖ определялась у 18 (31,0%) из 58 пациентов, умеренная – у 18 (31,0%) и выраженная – у 22 (37,9%). Четырнадцать (63,6%) из 22 пациентов с выраженной гипертрофией миокарда страдали терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП) и получали лечение гемодиализом.

У 26 (44,8%) из 58 больных диагностирована симметричная гипертрофия ЛЖ, у остальных больных отмечалось асимметричное утолщение межжелудочковой перегородки (отношение толщины межжелудочковой перегородки и стенки левого желудочка ≥1,3). У 1 больного с выраженной асимметричной гипертрофией межжелудочковой перегородки имелся градиент давления в выносящем тракте ЛЖ, что потребовало оперативного вмешательства. Гипертрофия ЛЖ сопровождалось увеличением размера левого предсердий, в то время как размеры других камер сердца и фракция выброса ЛЖ достоверно не отличались между двумя группами. Снижение фракции выброса ЛЖ менее 50% было выявлено только у 2 пациентов.

Очаги фиброза при МРТ с контрастированием гадолинием определялись у 25 (21,5%) из 116 больных, в том числе у 22 (37,9%) из 58 пациентов с гипертрофией миокарда и у 3 (5,2%) из 58 пациентов без гипертрофии ЛЖ. Среди 25 пациентов с фиброзом преобладали мужчины (68,0%), хотя частота позднего накопления гадолиния достоверно не отличалась у мужчин и женщин (21,4% и 16,3%, соответственно). Чаще всего очаги фиброза определялись в заднебоковых и переднебоковых сегментах базальной и средней части ЛЖ. Медиана индекса ММЛЖ у пациентов с участками интрамиокардиального фиброза достоверно превышала таковую у больных без фиброза (120,0 и 71 г/м^2, соответственно; p<0,01) (табл. 2). Сходные результаты были получены при сравнении толщины стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки. В то же время развитие интрамиокардиального фиброза не сопровождалось изменениями размеров ЛЖ и левого предсердия и фракции выброса ЛЖ.

У 30 (25,9%) из 116 пациентов была выявлена недостаточность митрального (у 24), аортального (у 6) и/или трикуспидального (12) клапанов. У 27 (90,0%) из 30 больных определялась недостаточность 1-2 степени и только у 3 пациентов – 3 степени. Изменений клапанов легочной артерии выявлено не было.

Speckle-tracking эхокардиография. Эхокардиография с определением миокардиальной работы была выполнена у 35 пациентов с БФ, в том числе 20 мужчин и 15 женщин. Медиана возраста пациентов на момент обследования составила 35,5 (26,0; 48,0) года. У 18 (51,4%) из них определясь гипертрофия ЛЖ, у 6 (17,1%) из 34 пациентов были выявлены очаги заместительного фиброза миокарда при МРТ сердца. Фракция выброса ЛЖ у всех пациентов была нормальной.

У мужчин медиана GLS была меньше, чем у женщин (13,5% и 18,0%, соответственно, p=0,02). Кроме того, у мужчин эффективность глобальной работы (GWE) была ниже, чем у женщин, а показатель работы впустую (GWW) – наоборот, выше. В то же время индекс глобальной работы (GWI) и показатель глобальной конструктивной работы (GCW) достоверно не отличались между группами пациентов, выделенными в зависимости от пола. У пациентов с гипертрофией миокарда отмечалось снижение GLS, GCW и GWE и повышение GWW по сравнению с таковыми у больных без гипертрофии ЛЖ, в то время как GWI был сопоставимым у пациентов двух групп (табл. 3).

Клинические проявления поражения сердца и смертность. Хотя МРТ была выполнена только в части случаев, эхокардиографию проводили всем больным, включенным в исследование. Гипертрофия ЛЖ была выявлена при эхокардиографии и/или МРТ у 115

ТАБЛИЦА 3. GLS и показатели миокардиальной работы у пациентов с гипертрофией левого желудочка и нормальной массой миокарда

Показатели	Гипертрофия ЛЖ (n=18)	Без гипертрофии (n=17)	p
Мужчины, n (%)	12 (66,7)	8 (47,1)	0,2
Медиана возраста, лет	44,0 (36,0;50,0)	27,0 (20,0;31,0)	<0,01
Индекс ММЛЖ, г/м^2	116,0 (93,0;185,0)	74,9 (63,4;84,5)	<0,01
Фиброз, n (%)	6 (33,3)	0	0,01
GLS, %	13,0 (9,0;15,0)	18,0 (16,0;20,0)	<0,01
GCW, мм рт. ст. %	1617,5 (1289,0;1763,0)	1865,0 (1757,0;2118,0)	0,03
GWW, мм рт. ст. %	171,0 (100,0;285,0)	84,0 (63,5;156,0)	<0,01
GWI, мм рт. ст. %	1342,0 (1011,0;1452,0)	1445,0 (1257,0;1634,0)	0,27
GWE,%	88,5 (85,0;91,0)	94,0 (92,0;96,0)	<0,01

Примечание: GLS – глобальная продольная деформация ЛЖ, GWI – индекс глобальной работы, GCW – глобальная конструктивная работа, GWW – показатель работы впустую, GWE – эффективность глобальной работы. Приведены медианы и межквартильный размах, если не указано иное

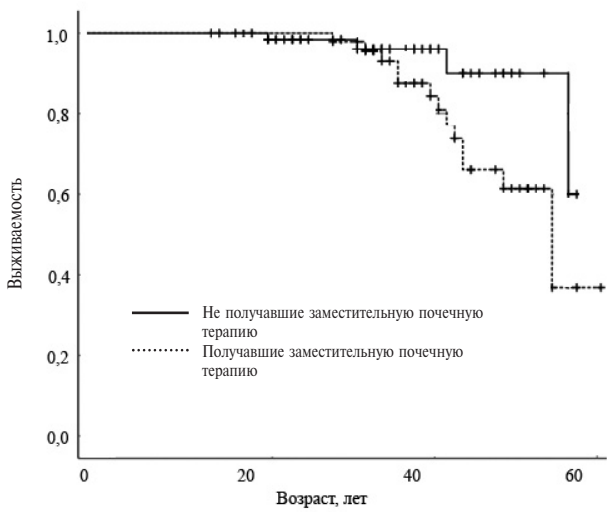


Рис. 2. Выживаемость пациентов с БФ, получавших и не получавших заместительную почечную терапию

(61,8%) из 186 больных, включенных в исследование. У 83 (72,2%) больных она не сопровождалась какими-либо симптомами. У 20 больных отмечались клинически значимые нарушения ритма, в том числе фибрилляция предсердий (у 14). Частота фибрилляции предсердий была сопоставимой у мужчин и женщин (8,7% и 5,6% соответственно, p=0,3) Развитие сердечной недостаточности наблюдалось у 3 (1,6%) больных (у 1 пациента имелась фибрилляция предсердий).

У 16 пациентов, в том числе 4 мужчин и 12 женщин (медиана возраста – 58 лет [51,5;66,0]) больных поражение сердца было ведущим в клинической картине заболевания (боли в сердце, нарушение ритма и/или изменения на ЭКГ), в связи с чем они обращались к кардиологу, а при обследовании определялась гипертрофия миокарда и обсуждался диагноз гипертрофической кардиомиопатии. Медиана индекса ММЛЖ в этой группе составила 120,5 г/м^2 (96,0;150,0), толщины задней стенки ЛЖ – 10,0 мм (9,0;13,5), межжелудочковой перегородки – 16,5 мм (13,5;19,0). У 8 (50,0%) больных была выполнена коронарография, при которой ни в одном случае не выявлено патологии коронарных сосудов. результаты. У 5 (31,3%) из 16 пациентов отсутствовали типичные проявления БФ (нейропатическая боль, ангиокератомы, сниженное потоотделение).

Среди обследованных 186 пациентов умерли 18 (9,7%) больных (медиана возраста на момент смерти составила 44,5 [37,0;47,0] лет), в том числе 14 пациентов – в возрасте от 30 до 50 лет. Семнадцать (94,4%) из 18 больных с БФ умерли от сердечно-сосудистых причин, в том числе 15 – внезапно и 2 – от повторного инсульта. Все умершие пациенты были мужчинами, а 14 из них находились на лечении гемодиализом. 13 из 14 больных, получавших почечную заместительную терапию, умерли внезапно, а 1 – от инфекции. Среди пациентов, получавших заместительную почечную терапию, смертность была значительно выше, чем во всей выборке, и достигла 28,5% (14/49) (рис. 2). У всех этих пациентов определялась выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ.

Обсуждение

В нашем исследовании гипертрофия левого желудочка при МРТ была выявлена у 50% взрослых пациентов с БФ. У мужчин ее частота была почти в два раза выше, чем у женщин (61% и 35%, соответственно), хотя разница не достигла статистической значимости. По данным метода Каплана-Мейера, вероятность наличия гипертрофии миокарда увеличивалась с возрастом, а у мужчин она развивалась примерно на 10 лет раньше, чем у женщин. Похожие результаты были получены в зарубежных исследованиях [16,17], в том числе с применением МРТ [18,19], которую считают более надежным методом оценки гипертрофии ЛЖ при этом заболевании [20]. У 55% больных отмечалось асимметричное утолщение межжелудочковой перегородки, которое в одном случае сопровождалось обструкцией выносящего тракта левого желудочка, потребовавшей оперативного вмешательства. Выраженное утолщение миокарда, характеризовавшееся увеличением толщины межжелудочковой перегородки и/или задней стенки ЛЖ более 15 мм, определялось у 38% больных с гипертрофией ЛЖ и нередко сопровождалось развитием интрамиокардиального фиброза.

Основным проявлением поражения сердца при БФ в нашей когорте были аритмии, прежде всего фибрилляция предсердий, которая с одинаковой частотой встречалась у мужчин и женщин (8,7% и 5,6% соответственно, p=0,3). Развитие застойной сердечной недостаточности мы наблюдали у нескольких пациентов. Случаев достоверного инфаркта миокарда мы не зарегистрировали, хотя у некоторых больных боли в сердце и выраженные изменения на ЭКГ, связанные с гипертрофией миокарда, ошибочно трактовались врачами как проявления некроза сердечной мышцы. В регистре Fabry Outcomes Survey (FOS) частота инфаркта миокар-

да среди 704 пациентов с БФ составила всего 1,8%, а частота вмешательств на коронарных артериях – 0,7% [17].

У 16 (8,6%) из 186 больных поражение сердца (кардиалгии, аритмия и/или изменения на ЭКГ) было ведущим в картине заболевания, в связи с чем они обращались к кардиологу. У всех этих пациентов при эхокардиографии была выявлена гипертрофия миокарда, которая обычно трактовалась как гипертрофическая кардиомиопатия. Заподозрить диагноз БФ в таких случаях позволяют "классические" симптомы, такие как нейропатическая боль, сниженное потоотделение, ангиокератомы, вихревидная кератопатия, системность заболевания, в том числе поражение почек (протеинурия, обычно не достигающая нефротического уровня, снижение расчетной СКФ) и головного мозга (очаги в белом веществе головного мозга на МРТ и/или инсульт), и/или наличие заболевания у родственников пациента. При анализе семейного анамнеза необходимо учитывать, что фенотипы БФ в одной семье могут отличаться, поэтому следует обращать внимание не только на наличие поражения сердца, развившегося в молодом возрасте, но и другие возможные проявления БФ, например, лечение гемодиализом или инсульт.

Гипертрофия миокарда может быть единственным клиническим проявлением БФ, прежде всего у пациентов с поздним, или атипичным, вариантом заболевания. В таких случаях установить диагноз можно только путем скрининга, который оправдан у всех пациентов с гипертрофией миокарда неясного происхождения. По данным мета-анализа скрининговых исследований, частота выявления патогенных мутаций гена *GLA* среди больных с гипертрофией левого желудочка неясного генеза составляет около 1% [21]. В российской выборке БФ была выявлена у 0,4% из 1009 взрослых пациентов в возрасте 59±13 лет с гипертрофией ЛЖ неясного генеза [22]. Таким образом, БФ может быть диагностирована примерно у каждого сотого пациента с гипертрофической кардиомиопатией, а последующее обследование родственников пациента позволяет установить диагноз БФ еще у нескольких членов семьи, что повышает экономическую целесообразность скрининга. В российской выборке на одного пробанда с БФ приходилось в среднем еще два члена семьи, у которых также имелось это заболевание [23].

При обсуждении возможных причин гипертрофии левого желудочка неясного генеза необходимо учитывать, что тяжелое поражение сердца, развившееся в детском или подростковом возрасте, нехарактерно для БФ, но может наблюдаться при некоторых других редких наследственных заболеваниях, таких как болезнь Данона [24]. В нашем исследовании медиана возраста пациентов с "кардиальным" фенотипом БФ, у которых обсуждался диагноз гипертрофической кардиомиопатии, составила 58 лет, т.е. была выше, чем в выборке в целом. Следует отметить и большую долю женщин среди этих пациентов (75,0%). Сходные данные приводят и зарубежные авторы, которые указывают на более высокую частоту диагностики БФ среди пациентов с гипертрофией ЛЖ неясного генеза, развившейся в зрелом возрасте, особенно среди женщин. B. Sachdev и соавт. диагностировали БФ у 5 (6,3%) из 79 мужчин с гипертрофической кардиомиопатией, диагностированной в возрасте ⩾40 лет (средний возраст 52,9±7,7 лет), и только у 1 (1,4%) из 74 мужчин, у которых гипертрофия миокарда неясного генеза была выявлена в возрасте <40 лет (средний возраст 25,9±9,2 лет) [25]. В другом исследовании среди 34 женщин, у которых гипертрофическая кардиомиопатия была диагностирована в возрасте 50±13,6 лет, частота БФ, подтвержденной при биопсии миокарда и молекулярно-генетическом исследовании, достигла 12% [26].

Одним из фактором, способствующим прогрессированию гипертрофии ЛЖ у пациентов с БФ, является ХБП. Уремическая кардиомиопатия наблюдается более чем у 75% пациентов с ХБП и характеризуется гипертрофией и фиброзом миокарда, которые нарастают по мере ухудшения функции почек и сопровождаются увеличением риска смерти от сердечно-сосудистых причин, в том числе внезапной. Причины гипертрофии ЛЖ при ХБП включают в себя артериальную гипертонию, анемию, увеличение активности нейрогуморальных систем, накопление уремических токсинов и другие факторы [27]. В исследованной нами когорте у 2/3 больных с выраженной гипертрофией ЛЖ имелась терминальная стадия ХБП. При этом 14 (77,8%) из 18 умерших пациентов с БФ получали заместительную почечную терапию, а 13 из них умерли внезапно. Среди пациентов с терминальной стадией ХБП смертность достигла 28,5% и значительно превышала таковую среди пациентов, у которых нарушение функции почек отсутствовало или было менее тяжелым (2,9%).

Гипертрофия ЛЖ, в том числе сочетавшаяся с фиброзом миокарда, у большинства обследованных нами пациентов с БФ не сопровождалась снижением фракции выброса ЛЖ. Тем не менее, при speckle-tracking эхокардиографии у пациентов с гипертрофией миокарда мы выявили снижение глобальной продольной деформации (GLS) ЛЖ, показателя глобальной конструктивной работы (GCW), эффективности глобальной работы (GWE) и повышение показателя работы впустую (GWW). Сходные данные приводят и зарубежные авторы. L. Spinelli и соавт. в ретроспективном исследовании у 96 взрослых пациентов с БФ (средний возраст около 42 лет) показали, что GLS и показатели работы миокарда являются независимыми предикторами неблагоприятных исходов, включая смерть от сердечных причин, желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий и тяжелую сердечную недостаточность, в течение 2-летнего наблюдения [28]. Изучение особенностей и локализации миокардиальной дисфункции с помощью speckle-tracking эхокардиографии может иметь и определенное диагностическое значение при оценке возможных причин утолщения стенки ЛЖ [29].

В соответствии с российскими рекомендациями по

диагностике и лечению БФ, одобренными Минздравом России, поражение сердца как у мужчин, так и женщин является показанием для назначения ферментозаместительной терапии (ФЗТ) рекомбинантными препаратами α-галактозидазы А – агалсидазой альфа или агалсидазой бета, эффективность и безопасность которых установлены как в рандомизированных контролируемых, так и наблюдательных исследованиях [30,31]. В одном из первых рандомизированных контролируемых исследованиях с помощью повторных биопсий сердца было показано, что лечение агалсидазой бета (Фабразим) в дозе 1 мг/кг каждые две недели вызывает уменьшение депозитов глоботриаозилцерамида в эндотелии сосудов миокарда [32]. В наблюдательных исследованиях длительностью до 10 лет лечение тем же препаратом вызывало уменьшение или стабилизацию индекса ММЛЖ, причем эффективность терапии была выше, если ее начинали в более молодом возрасте, когда у пациентов с БФ еще отсутствуют необратимые изменения сердца и других органов-мишеней [33]. Необходимо отметить, что ФЗТ оказывает благоприятное влияние и на другие проявления БФ, в том числе вызывает уменьшение нейропатической боли, улучшение потоотделения, стабилизацию функции почек, улучшение качества жизни.

Наше исследование имеет ограничения. МРТ сердца по разным причинам была выполнена не всем пациентам, включенным в исследование, поэтому при оценке исходов поражения сердца мы учитывали данные не только МРТ, но и эхокардиографии, которая остается основным методом диагностики гипертрофии ЛЖ в клинической практике. Количество пациентов, которым была проведена speckle-tracking эхокардиография, было относительно небольшим. Кроме того, мы не изучали влияние ФЗТ на течение поражения сердца, так как срок наблюдения у многих пациентов, начавших лечение, был недостаточным для адекватной оценки его результатов. Тем не менее, в наше исследование было включено большинство взрослых российских пациентов с БФ, что позволило изучить особенности поражения сердца при этом заболевании в российской популяции.

Заключение

Поражение сердца наблюдалось примерно у половины обследованных взрослых пациентов с БФ и характеризовалось развитием симметричной или асимметричной гипертрофии ЛЖ, часто сочетавшейся с фиброзом миокарда, который может быть выявлен при МРТ с контрастированием гадолинием. Несмотря на сохранную фракцию выброса ЛЖ, гипертрофия миокарда при БФ сопровождалась снижением GLS и ухудшением показателей работы миокарда. У части больных поражение сердца было ведущим в клинической картине заболевания и в некоторых случаях не сопровождалось клиническими симптомами, которые обычно позволяют заподозрить диагноз БФ, такими как нейропатическая боль, ангиокератомы и/или сниженное потоотделение. В связи с этим БФ необходимо исключать у всех взрослых пациентов с диагнозом гипертрофической кардиомиопатии или гипертрофии ЛЖ неясного генеза. С этой целью следует проводить молекулярно-генетическое исследование и определять активность α-галактозидазы А (у мужчин) и содержание Lyso-GL3 в высушенных пятнах крови. Существенный вклад в прогрессирование гипертрофии ЛЖ у пациентов с БФ вносит ХБП, а необходимость в заместительной почечной терапии сопровождается значительным увеличением смертности от сердечных причин.

Конфликт интересов: С.В. Моисеев принимал участие в образовательных мероприятиях для врачей в качестве лектора при поддержке компаний Sanofi и Takeda. Е.А. Тао и Н.М. Буланов участвовали в образовательных мероприятиях для врачей в качестве лекторов при поддержке компании Takeda. Остальные авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

1. Zarate YA, Hopkin RJ. Fabry's disease. Lancet 2008;372:1427–35.
2. Germain DP. Fabry disease. Orphanet J Rare Dis 2010;5:30.
3. Nair V, Belanger EC, Veinot JP. Lysosomal storage disorders affecting the heart: a review. Cardiovasc Pathol 2019;39:12-24.
4. Linhart A, Paleček T. Narrative review on Morbus Fabry: diagnosis and management of cardiac manifestations. Cardiovasc Diagn Ther 2021;11(2):650-660.
5. Pieroni M. Поражение сердца при болезни Фабри: новые механизмы развития и подходы к лечению. Клин фармакол тер 2021;30(2):6-16 [Pieroni M. Cardiomyopathy in Fabry disease: insights in the pathogenesis and new treatment options. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021; 30(2):6-16 (In Russ.)].
6. Nordin S, Kozor R, Medina-Menacho K, et al. Proposed stages of myocardial phenotype development in Fabry disease. J Am Coll Cardiol Img 2019;12:1673-83.
7. Schiffmann R, Hughes DA, Linthorst GE, et al. Screening, diagnosis, and management of patients with Fabry disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int 2017;91(2):284293.
8. Hsu TR, Hung SC, Chang FP, et al. Later onset Fabry disease, cardiac damage progress in silence: experience with a highly prevalent mutation. J Am Coll Cardiol 2016;68:2554-63.
9. Моисеев С.В., Намазова-Баранова Л.С., Савостьянов К.В. и др. Распространенность и клинические проявления болезни Фабри у диализных пациентов. Клин фармакол тер 2017;26(2):27-33 [Moiseev SV, Namazova-Baranova LS, Savostyanov KV, et al. Prevalence and clinical features of Fabry disease in dialysis patients. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2017;26(2):27-33 (In Russ.)].
10. Моисеев С.В., Каровайкина Е.А., Буланов Н.М. и др. Предикторы клинических исходов болезни Фабри: роль хронической болезни почек. Терапевтический архив 2019;91(6):40–6 [Moiseev SV, Karovaikina EA, Bulanov NM, et al. Predictors of clinical events in patients with Fabry disease: the role of chronic kidney disease. Terapevticheskiy arkhiv 2019;91(6):40–6 (In Russ.)].
11. Моисеев С.В., Тао Е.А., Моисеев А.С. и др. Клинические проявления и исходы болезни Фабри у 150 взрослых пациентов. Клин фармакол тер 2021;30(3):43-51 [Moiseev S, Tao E, Moiseev A, et al. Clinical manifestations and outcomes of Fabry disease in 150 adult patients. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(3):43-51 (In Russ.)].
12. Моисеев А.С., Тао Е.А., Буланов Н.М. и др. Поражение центральной нервной системы при болезни Фабри. Клин фармакол тер 2022;31(1):32-8 [Moiseev A, Tao E, Bulanov N, et al. Central nervous system involvement in Fabry disease. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(1):32-8 (In Russ.)].
13. Smid BE, van der Tol L, Cecchi F, et al. Uncertain diagnosis of Fabry disease: consensus recommendation on diagnosis in adults with left ventricular hypertrophy and genetic variants of unknown significance. Int J Cardiol 2014;177:400-8.
14. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. Kidney Int 2020;97(6):1117-29.
15. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. J Cardiovasc Magn Reson 2015;17:29.
16. Kampmann C, Linhart A, Baehner F, et al. Onset and progression of the Anderson-Fabry disease related cardiomyopathy. Int J Cardiol 2008;130:367–73.
17. Linhart A, Kampmann C, Zamorano J, et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the international Fabry outcome survey. Eur Heart J 2007;28:1228–35.
18. Deva DP, Hanneman K, Li Q, et al. Cardiovascular magnetic resonance demonstration of the spectrum of morphological phenotypes and patterns of myocardial scarring in Anderson-Fabry disease. J Cardiovasc Magnetic Resonance 2016; 18:14.
19. Kozor R, Grieve SM, Tchan MC, et al. Cardiac involvement in genotype-positive Fabry disease patients assessed by cardiovascular MR. Heart 2016;102(4):298-302.
20. O'Brien C, Britton I, Karur GR, et al. Left ventricular mass and wall thickness

measurements using echocardiography and cardiac MRI in patients with Fabry disease: clinical significance of discrepant findings. Radiol Cardiothorac Imaging 2020;2(3):e190149.
21. Doheny D, Srinivasan R, Pagant S, et al. Fabry Disease: prevalence of affected males and heterozygotes with pathogenic GLA mutations identified by screening renal, cardiac and stroke clinics, 1995-2017. J Med Genet 2018;55(4):261-8.
22. Savostyanov K, Pushkov A, Zhanin I, et al. The prevalence of Fabry disease among 1009 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy: a Russian nationwide screening program using NGS technology. Orphanet J Rare Dis 2022;17(1):199.
23. Тао Е.А., Моисеев А.С., Новиков П.И. и др. Эффективность семейного скрининга при болезни Фабри в Российской популяции. Клин фармакол тер 2020;29(2):34-39 [Tao E, Moiseev A, Novikov P, et al. Efficacy of family screening in Fabry disease in the Russian population. Clin Pharmacol Ther = Klinicheskaya farmakologiya i terapiya 2020;29(2):34-39 (In Russ.].
24. Моисеев С.В., Привалова Е.В., Рамеев В.В. и др. Гипертрофия левого желудочка неясной этиологии. Клин фармакол тер 2019;28(2):77-83 [Moiseev SV, Privalova EV, Rameev VV, et al. Unexplained left ventricular hypertrophy. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2019;28(2):77-83 (In Russ.)].
25. Sachdev B, Takenaka T, Teraguchi H, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2002;105(12):1407-11.
26. Chimenti C, Pieroni M, Morgante E, et al. Prevalence of Fabry disease in female patients with late-onset hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2004;110(9): 1047-53.
27. Patel N, Yaqoob MM, Aksentijevic D. Cardiac metabolic remodelling in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2022;18(8):524-37.
28. Spinelli L, Giugliano G, Pisani A, et al. Does left ventricular function predict cardiac outcome in Anderson-Fabry disease? Int J Cardiovasc Imaging 2021;37(4): 1225-8.
29. Tanaka H. Efficacy of echocardiography for differential diagnosis of left ventricular hypertrophy: special focus on speckle-tracking longitudinal strain. J Echocardiogr 2021:19(2):71-9.
30. Germain DP, Elliott PM, Falissard B, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in male patients with Fabry disease: A systematic literature review by a European panel of experts. Mol Genet Metab Rep 2019;19: 100454.
31. Germain DP, Arad M, Burlina A, et al. The effect of enzyme replacement therapy on clinical outcomes in female patients with Fabry disease - A systematic literature review by a European panel of experts. Mol Genet Metab 2019;126(3):224-235.
32. Eng CM, Guffon N, Wilcox WR, et al; International Collaborative Fabry Disease Study Group. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. N Engl J Med 2001;345(1):9-16.
33. Germain DP, Charrow J, Desnick RJ, et al. Ten-year outcome of enzyme replacement therapy with agalsidase beta in patients with Fabry disease. J Med Genet 2015;52(5):353-8.

Heart involvement in Fabry disease: clinical features, cardiac MRI and speckle-tracking echocardiography

A. Moiseev[1,2], E. Mershina[2], A. Safarova[3], E. Tao[1], N. Bulanov[1], V. Sholomova[1], Zh. Kobalava[3], E. Pavlikova[2], S. Moiseev[1,2], V. Fomin[1]

[1]Sechenov First Moscow State Medical University, [2]Moscow State University, [3]Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russia

Aim. To evaluate the frequency and clinical features of heart involvement in Fabry disease (FD) and diagnostic value of cardiac MRI and speckle-tracking echocardiography.

Material and methods. We enrolled 186 consecutive adult patients with FD (114 males, median age 38.0 years). One hundred sixteen patients underwent cardiac MRI with late gadolinium enhancement (LGE), and 35 patients underwent speckle-tracking echocardiography. We dianosed left ventricular hypertrophy (LVH) when LV wall and/or interventricular septum thickness was ⩾12 mm.

Results. Cardiac MRI showed LVH in 58 (50.0%) of 116 patients with FD. In males, it was more frequent and developed earlier than in females. LGE indicating myocardial fibrosis was found in 37.9% of patients with LVH. 14 (63,6%) of 22 patients with severe LVH had end-stage renal disease. Speckle-tracking echocardiography in patients with LVH revealed changes in LV global longitudinal strain and myocardial work despite normal ejection fraction. Atrial fibrillation was the most common manifestation of heart disease both in males and females (8.7% and 5.6% in the total cohort, respectively). Among 186 patients with FD, hypertrophic cardiomyopathy was the first diagnosis in 16 (8.7%) patients who were referred to cardiologist with unexplained LVH manifested by cardiac pain, arrhythmias and/or ECG changes. Eighteen patients (9.7%) died at the median age of 44.5 years mostly suddenly. All deceased patients were males, and 14 of them were treated with hemodialysis.

Conclusion. Symmetric or asymmetric LVH was found in half of patients with FD and was frequently associated with myocardial fibrosis. Two thirds of patients with severe LVH were treated with renal replacement therapy, which was also associated with a significant increase in cardiovascular mortality.

Key words. *Fabry disease, left ventricular hypertrophy, cardiac MRI, speckle-tracking echocardiography, mortality.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: A. Moiseev. Rossolimo 11/5, Moscow 119435, Russia. moiseev7alexey@gmail.com.

To cite: Moiseev A, Mershina E, Safarova A, et al. Heart involvement in Fabry disease: clinical features, cardiac MRI and speckle-tracking echocardiography. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(3):22-29 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-22-29.

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Класическая гомоцистинурия: этиология, клинические проявления и методы лечения

С.В. Моисеев, Н.В. Чеботарева, Н.М. Буланов, П.И. Новиков, Е.М. Щеголева, Т.П. Шевцова, Е.А. Тао, Е.Е. Филатова

Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Для корреспонденции: С.В. Моисеев. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. avt420034@yahoo.com.

Для цитирования: Моисеев С.В., Чеботарева Н.В., Буланов Н.М. и др. Класическая гомоцистинурия: этиология, клинические проявления и методы лечения. Клин фармакол тер 2022;31(3): 30-37 [Moiseev S, Chebotareva N, Bulanov N, et al. Classic homocystinuria: etiology, natural history and treatment. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022; 31(3):30-37 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-30-37.

Классическая гомоцистинурия — это редкое аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с нарушением обмена метионина. Причиной заболевания являются мутации гена *CBS*, кодирующего цистатион-β-синтазу (CbS), которая участвует в транссульфурации гомоцистеина, образующегося из метионина. В результате недостаточности фермента увеличивается содержание гомоцистеина, который оказывает токсическое действие на различные ткани, в частности вызывает эндотелиальную дисфункцию и увеличивает риск тромбообразования. Проявления классической гомоцистинурии включают в себя эктопию хрусталиков и/или тяжелую миопию, поражение скелета (марфаноподобная внешность, остеопороз и деформация костей), нарушение умственного развития, судороги, психические и поведенческие расстройства, венозные и артериальные тромбозы. Последние могут быть единственным проявлением заболевания у части взрослых пациентов с более легкими его формами. Диагноз классической гомоцистинурии подтверждают при биохимическом (увеличение содержания гомоцистеина и метионина в плазме и снижения уровня цистатиона) и молекулярно-генетическом (гомозиготные и компаунд- гетерозиготные мутации гена *CBS*) исследованиях. С целью снижения содержания гомоцистеина в плазме, необходимого для профилактика развития и прогрессирования заболевания, в том числе тромботических осложнений, применяют диету с ограничением потребления метионина, витамин B6, фолиевую кислоту и бетаин.

Ключевые слова. *Классическая гомоцистинурия, метионин, гомоцистеин, тромбозы и эмболии, бетаин.*

С.В. Моисеев. Гомоцистинурия — это редкое аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, которое относится к аминоацидопатиям. Последние представляют собой нарушения обмена аминокислот, связанные с генетически детерминированной недостаточностью функции определенных ферментов [1]. При гомоцистинурии нарушается обмен метионина, что приводит к увеличению содержания промежуточного продукта его метаболизма — гомоцистеина, который оказывает токсическое действие на различные ткани, в частности вызывает эндотелиальную дисфункцию и увеличивает риск тромбообразования. Симптомы гомоцистинурии появляются в детском возрасте и включают в себя эктопию хрусталика, т.е. его полное (вывих) или частичное (подвывих) смещение, нарушения интеллекта, остеопороз и изменения скелета. При более легких формах заболевания эти проявления могут отсутствовать, однако возможно развитие тромбозов в зрелом возрасте [2,3].

Помимо гомоцистинурии аминоацидопатии включают в себя фенилкетонурию, алкаптонурию, цитруллинемию, гистидинемию, тирозинемию, глицинемию и др. Возможно патогенетическое лечение некоторых аминоацидопатий, в том числе гомоцистинурии, что определяет важность их своевременной диагностики, в частности путем скрининга среди новорожденных. Каковы механизмы развития гомоцистинурии?

Н.В. Чеботарева. Чтобы понять патогенез гомоцистинурии, необходимо иметь представление о путях обмена метионина, которые в упрощенном виде приведены на рис. 1.

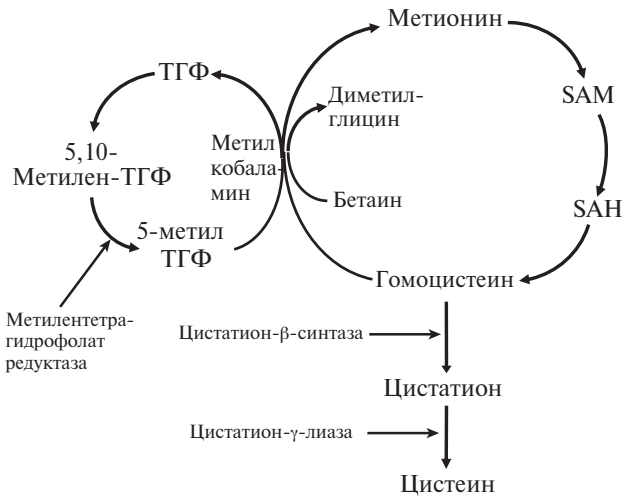


Рис. 1. Пути метаболизма метионина: основной промежуточный продукт гомоцистеин подвергается транссульфурации до цистеина или реметилируется до метионина. SAM - S-аденозилметионин, SAH - S-аденозилгомоцистеин, ТГФ - тетрагидрофолат

Метионин превращается в гомоцистеин через S-аденозилметионин (SAM) и S-аденозилгомоцистеин (SAH) с высвобождением метильной группы, которая используется в многочисленных реакциях метилирования. В свою очередь, гомоцистеин подвергается транссульфурации с образованием цистеина под действием двух ферментов – цистатион-β-синтазы (CbS) и цистатион-γ-лиазы. Альтернативным путем метаболизма гомоцистеина является реметилирование до метионина. В этом случае донорами метильной группы могут быть 5-метилтетрагидрофолат (эта реакция катализируется метионинсинтетазой, а кофактором является метилкобаламин) или бетаин (особенно у пациентов, получающих этот препарат). Гомоцистеин находится в плазме в различных химических формах, в том числе в связанной с белками (более 80%) и свободной (2%), а также в виде дисульфидов, включая гомоцистин (10-15%) [4]. В высоких концентрациях гомоцистеин оказывает неблагоприятное действие на нервные клетки, сосудистые эндотелиальные клетки, остеобласты, остеокласты и др., что связывают с усилением оксидативного стресса, нарушением перекрестного связывания молекул коллагена, накоплением конечных продуктов гликирования и другими механизмами [5-7].

При гомоцистинурии причиной накопления гомоцистеина может быть снижение активности CbS, участвующей в транссульфурации гомоцистеина. CbS является пиридоксин (B6) зависимым ферментом, а в зависимости от ответа на пиридоксин выделяют B6-зависимую и B6-резистентную формы заболевания [3]. Увеличение содержания гомоцистеина может быть также обусловлено нарушением его реметилирования вследствие снижения активности 5,10-метиленгидрофолатредуктазы и нарушений обмена кобаламина (витамина B12) [8]. 5,10-метиленгидрофолатредуктаза превращает 5,10-метилентетрагидрофолат в 5-метилтетрагидрофолат, который является биологически активной формой витамина B9. Последний действует в качестве донора метильной группы и вместе с витамином B12 участвует в превращении гомоцистеина в метионин. Нарушения метаболизма кобаламина могут быть следствием снижения его потребления с пищей и всасывания в кишечнике, нарушения транспорта транскобаламином или внутриклеточного метаболизма. Классической называют гомоцистинурию, связанную со снижением активности CbS [3].

Причиной развития классической гомоцистинурии являются гомозиготные или компаунд-гетерозиготные мутации (в основном миссенс) гена *CBS*, который находится на длинном плече хромосомы 21 (*21q22*) и кодирует соответствующий фермент (CbS) [9]. В настоящее время известно более 160 патогенных мутаций этого гена. В европейских популяциях наиболее распространенной считают мутацию *c.833T>C* (*p.I278T*), доля которой среди всех мутаций, сопровождающихся снижением активности CbS, превышает 20% [10]. В некоторых популяциях повторно определялись и другие мутации гена *CBS*, в том числе *c.919G>A* (*p.G307S*) в Ирландии [11], *c.572C>T* (*p.T191M*) в Испании, Португалии и Южной Америке [12,13] и *c.1006C>T* (*p.R336C*) в Катаре [14]. В гомозиготной форме эти мутации вызывают тяжелую B6-резистентную гомоцистинурию.

С.В. Моисеев. Как часто встречается гомоцистинурия?

П.И. Новиков. Гомоцистинурия встречается редко, хотя данные о ее эпидемиологии, как и других орфанных заболеваний, противоречивые и часто заниженные, в том числе вследствие возможного наличия легких или бессимптомных форм, которые реже диагностируются в клинической практике. В разных исследованиях распространенность гомоцистинурии варьировалась от 1:1800 до 1:900 000 в зависимости от метода анализа (скрининг среди новорожденных или количество диагностированных случаев) [2]. Учитывая аутосомно-рецессивный тип наследования, частота гомоцистинурии выше в странах, в которых распространены браки среди родственников. Например, в Катаре она достигла 1:1800 [14]. В США предполагаемая распространенность классической гомоцистинурии составляет 1 : 100 000-200 000, хотя результаты недавно опубликованного исследования свидетельствуют о том, что фактически она по крайней мере в 10 раз выше и может достигать 1 : 10 000 [15]. Классическую гомоцистинурию обычно диагностируют педиатры на основании типичных клинических проявлений и результатов лабораторных исследований, в частности повышения уровня гомоцистеина в крови. Тем не менее, это заболевание имеет значение и для врачей, наблюдающих взрослых пациентов, так как, с одной стороны, больные обычно доживают до взрослого возраста, а, с другой стороны, возможна и поздняя диагностика

гомоцистинурии, прежде всего при отсутствии некоторых характерных проявлений или малосимптомном течении болезни. За последние несколько лет в клинике им. Е.М. Тареева были обследованы двое взрослых пациентов с классической гомоцистинурией, которые ранее находились под наблюдением педиатров.

Е.Е. Филатова. Пациент К., 18 лет, обследован в клинике в июле 2022 года. В возрасте 7 лет выявлена близорукость, которая нарастала с возрастом. Наблюдался у офтальмолога с диагнозом миопии высокой степени, амблиопии и подвывиха обоих хрусталиков. В возрасте 14 лет (2018 г.) выявлен остеопороз костей, по поводу которого проводились инфузии памедроновой кислоты. Одна инфузия осложнилась развитием тромбоза вены руки. Перенес несколько переломов, в том числе лучевой кости, указательного пальца левой кисти и бедренной кости в возрасте 5, 11 и 14 лет, соответственно. В 2018 году при обследовании выявлено увеличение сывороточного содержания гомоцистеина до 395,5 мкмоль/л (в норме 5,0-7,0) и метионина до 159,7 мкмоль/л (в норме до 70 мкмоль/л). Проба с пиридоксином положительная. Диагностирована классическая гомоцистинурия, диагноз которой был подтвержден при молекулярно-генетическом исследовании (гомозиготная мутация гена *CBS c.1224-2A>C*). С этого же времени фокальная эпилепсия со вторично-генерализованными судорожными приступами, в связи с чем проводилось лечение леветирацетамом в дозе 150 мг два раза в день. В ноябре 2019 года обследован в институте педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева. При осмотре отмечались правосторонний сколиоз позвоночника, сгибательная установка левой голени, разгибательная установка правой голени, сгибательные установки пальцев кистей, разгибательные установки бедер, килевидная деформация грудной клетки, укорочение правой ноги на 2,5 см. Подтвержден диагноз гомоцистинурии. С 2019 г. в дополнение к витамину В6, фолиевой кислоте и диете с ограничением метионина проводилась терапия безводным бетаином в дозе 6,5 г/сут, хотя получал препарат с перерывами, а достичь стойкого снижения содержания гомоцистеина в плазме не удавалось. В апреле 2021 г. удалены оба хрусталика и установлены искусственные линзы.

П.И. Новиков. Клинические проявления классической гомоцистинурии можно разделить на несколько групп [2,3]:

- орган зрения: эктопия хрусталиков и/или тяжелая миопия;
- скелет: высокий рост и длинные конечности (марфаноподобная внешность), остеопороз и деформация костей (вальгусная установка коленных суставов, кифосколиоз, воронкообразная или килевидная деформация грудной клетки);
- центральная нервная система (ЦНС): нарушение умственного развития, судороги, психические и поведенческие расстройства и экстрапирамидные нарушения;
- тромбозы и тромбоэмболии.

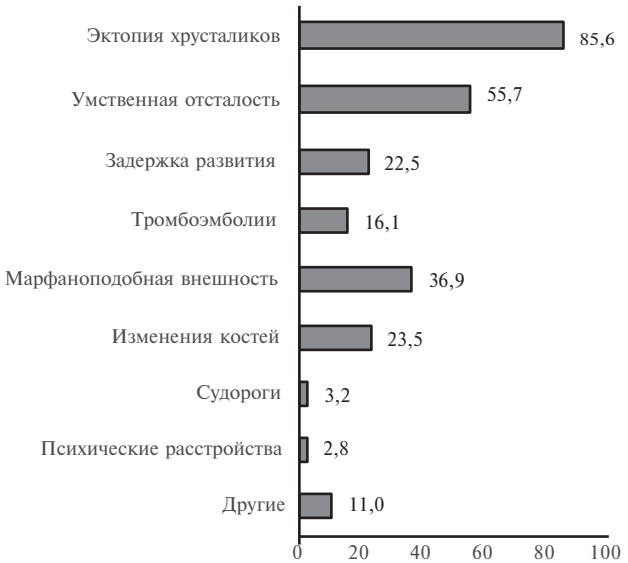


Рис. 2. Проявления классической гомоцистинурии, которые позволили врачам заподозрить этот диагноз (% больных) [16]

Представленное наблюдение иллюстрирует большинство типичных проявлений классической гомоцистинурии, включая миопию и эктопию хрусталиков, потребовавшую оперативного лечения, остеопороз, осложнившийся несколькими переломами, изменения скелета, судорожный синдром, венозный тромбоз. Характерный симптом гомоцистинурия – эктопия хрусталиков, которой может предшествовать прогрессирующая близорукость. При наличии подвывиха хрусталиков у ребенка следует всегда исключать классическую гомоцистинурию [2]. S. Mudd и соавт. обобщили результаты обследования 629 пациентов с классической гомоцистинурией [16]. Как видно из рис. 1, в 86% случаев эктопия хрусталиков была одним из симптомов, которые позволяли врачам заподозрить этот диагноз и провести необходимые исследования. Другими частыми проявлениями классической гомоцистинурии у детей были умственная отсталость и задержка психомоторного развития, которые отмечались у второго пациента, обследованного в нашей клинике.

Е.М. Щеголева. Пациент Л., 19 лет, находился в клинике им. Е.М. Тареева в апреле 2021 г. С рождения отмечались задержка психомоторного и физического развития, а также диспептические расстройства (рвота и диарея). Начал говорить в возрасте 4 лет. При офтальмологическом обследовании выявлен подвывих обоих хрусталиков. В 2011 г. в возрасте 9 лет заподозрена гомоцистинурия, в связи с чем получал диету с ограничением метионина, на фоне которой улучшились аппетит и сон, прекратились эпизоды рвоты и диареи. С 2012 г. наблюдается в институте педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева. Был подтвержден диагноз гомоцистинурии с учетом повышения уровней метионина и гомоцистеина в плазме и наличия двух мутаций гена *CBS* (*IVS11-*

2a->c и *c.216-217delAT*). В 2013-2014 гг. поэтапно проведена замена обоих хрусталиков искусственными линзами. С 2016 г. получает терапию пиридоксином (витамином В6). В 2017 г. при ультразвуковом допплеровском исследовании выявлены умеренные диффузные изменения стенок брахиоцефальных артерий на экстракраниальном уровне со стенозирующим поражением проксимального отдела правой внутренней сонной артерии. При рентгенографии в двух проекциях определялся правосторонний сколиоз 2 степени с выраженными дистрофическими изменениями. Содержание гомоцистеина в крови составляло 243,0 мкмоль/л, метионина – 365,8 мкМ/л. С мая 2019 г. начата терапия бетаином в дозе 100 мг/кг/сут, в результате чего содержание гомоцистеина в крови снизилось до 149 мкмоль/л. Однако лечение проводилось с перерывами в связи с отсутствием препарата в регионе. При обследовании в клинике в апреле 2021 г. обращали на себя внимание умеренная умственная отсталость, а также сколиоз позвоночника, вальгусная деформация нижних конечностей, варусная деформация правой стопы, укорочение левой ноги на 2,0 см. При денситометрии выявлен тяжелый остеопороз позвоночника. Уровень гомоцистеина в крови составлял 290 мкмоль/л, в связи с чем рекомендовано возобновить и не прерывать терапию бетаином. Учитывая наличие остеопороза, назначена золендроновая кислота.

Т.П. Шевцова. В представленном наблюдении предположить диагноз классической гомоцистинурии позволяли эктопия хрусталиков, задержка развития и изменения скелета, которые отмечались уже в раннем детском возрасте. К числу наиболее опасных проявлений классической гомоцистинурии относятся тромбозы, которые в упомянутом выше исследовании у 625 пациентов были одной из основных причин смерти в молодом возрасте [16]. В этом исследовании в целом были зарегистрированы 253 случая тромбоза у 158 больных, т.е. у каждого четвертого пациента. В 51% случаев отмечался тромбоз глубоких вен, в 32% – инсульт (в том числе связанный с тромбозом венозного синуса), в 11% – тромбоз периферических артерий и в 4% – инфаркт миокарда. К 16-летнему возрасту вероятность тромбоэмболических осложнений составляла около 25%, а к 30-летнему – достигла 50%. Таким образом, тромбозы и тромбоэмболические осложнения при классической гомоцистинурии могут развиться в детском возрасте, но чаще наблюдаются у взрослых, в том числе при отсутствии других типичных проявлений классической гомоцистинурии [17]. Дополнительным фактором риска тромбообразования может служить сопутствующая тромбофилия, например, мутация гена фактора V (фактора Лейдена) [18,19].

Гипергомоцистеинемия, обусловленная не только классической гомоцистинурией, но и другими причинами, является установленным фактором риска сердечно-сосудистых исходов. По данным мета-анализа 10 исследований случай-контроль или когортных исследований в целом у 10103 участников, увеличение содержания гомоцистеина в плазме на каждые 5 мкмоль/л сопровождалось повышением риска коронарных осложнений на 22% [20]. Причинами увеличения риска сердечно-сосудистых исходов при гипергомоцистеинемии могут быть как ускоренное развитие атеросклероза, так и артериальный тромбоз (или атеротромбоз). Наиболее вероятным механизмом действия гомоцистеина на сосуды и тромбообразование считают эндотелиальную дисфункцию, связанную с ингибированием NO-синтазы на фоне окислительного стресса, и снижение выделения оксида азота эндотелиальными клетками [21], хотя важное значение могут иметь и другие нарушения, в том числе усиление пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, образование окисленных липопротеидов низкой плотности, обладающих выраженными атерогенными свойствами, усиление адгезии и агрегации тромбоцитов, выделение провоспалительных цитокинов и др. [20].

С.В. Моисеев. Приведенные данные свидетельствуют о том, что у детей классическую гомоцистинурию следует исключать при наличии типичного поражения органа зрения, изменений скелета, включая остеопороз, и/или задержки развития, в то время как у взрослых этот диагноз необходимо обсуждать в случае развития артериальных или венозных тромбозов, особенно в молодом возрасте, в том числе при отсутствии других проявлений заболевания. В пользу такого подхода свидетельствуют результаты зарубежных исследований. В Италии при скрининге на тромбофилии тяжелая классическая гомоцистинурия была выявлена у 38 (0,2%) из 19678 пациентов с тромбозами [22]. Медиана возраста на момент установления диагноза составляла 47 лет (от 19 до 83), а медиана концентрации гомоцистеина в плазме – 130 мкмоль/л (от 101 до 262). У большинства пациентов (71%) были зарегистрированы венозные тромбоэмболические осложнения, у остальных – артериальные тромбозы. Следует отметить, что в 42% случаев наблюдались повторные тромботические осложнения. Как подтвердить диагноз классической гомоцистинурии?

Н.М. Буланов. Если предполагается диагноз классической гомоцистинурии, то в первую очередь необходимо определить содержание гомоцистеина в плазме, которое у нелеченных больных обычно превышает 100 мкмоль/л [2,3]. Среди биохимических показателей важное значение имеют также повышение содержания метионина, снижение концентрации цистатиона и увеличение отношения содержания метионина/цистатиона. Эти показатели измеряют с помощью тандемной масс-спектрометрии. В обоих представленных наблюдениях отмечалось многократное увеличение концентрации гомоцистеина в плазме, которое сопровождалось повышением содержания метионина. Необходимо учитывать, что у части больных с классической гомоцистинурией возможно умеренное увеличение концентрации гомоцистеина в плазме. Например, среди 25 пациентов с классической гомоцистинурией медиана содержания гомоцистеина в плазме составила 125 мкмоль/л, однако

оно варьировалось от 16 до 281 мкмоль/л, т.е. у некоторых больных было существенно ниже 100 мкмоль/л [23]. M. Sellos-Moura и соавт. изучили частоту классической гомоцистинурии среди более 57500 американцев, у которых измеряли содержание гомоцистеина в плазме. У 1,8% из них оно превышало 30 мкмоль/л (в среднем 75,3±57,2 мкмоль/л). Среди обследованных, у которых определялась или не определялась умеренная/выраженная гипергомоцистеинемия, частота гомоцистинурии или других нарушений обмена серосодержащих аминокислот существенно не отличалась и составила 3,8% и 4,0%, соответственно (p=0,752) [24]. Концентрация гомоцистеина в плазме может снизиться под влиянием витамина B6 (пиридоксина). У пациентов с легкой B6-зависимой гомоцистинурией возможно даже снижение уровня гомоцистеина до референсных значений на фоне приема физиологических доз пиридоксина [23]. В связи с этим перед измерением содержания гомоцистеина необходимо по крайней мере на 2 недели исключить дополнительный прием пиридоксина, который входит в состав различных поливитаминов и добавляется в некоторые пищевые продукты. При наличии указанных биохимических изменений для подтверждения диагноза классической гомоцистинурии целесообразно провести молекулярно-генетическое исследование с целью выявления мутаций гена *CBS*. Возможно также определение активности CbS в культуре фибробластов и/или плазме [2], однако в России этот метод не используется [3].

С.В. Моисеев. В описанном выше американском исследовании классическая гомоцистинурия была диагностирована у относительно небольшой части пациентов с умеренной или выраженной гипергомоцистеинемией. Каковы другие причины увеличения концентрации гомоцистеина в плазме?

Н.В. Чеботарева. Увеличение концентрации гомоцистеина в плазме может быть вызвано различными причинами, включая хроническую почечную недостаточность, гипотиреоз, злокачественные опухоли, лечение некоторыми лекарственными препаратами, включая метотрексат, никотиновую кислоту, метформин, фибраты, недостаточное потребление витамина B12 и фолиевой кислоты, наследственные нарушения всасывания витамина B12 или реметилирования гомоцистеина [25]. В отличие от классической гомоцистинурии, при этих состояниях отмечаются снижение концентрации метионина в плазме и увеличение содержания цистатиона, который образуется из гомоцистеина под действием CbS (соответственно, при недостаточности фермента его содержание в плазме, наоборот, снижается). На практике нередкой причиной гипергомоцистеинемии является недостаточное потребление витамина B12 и реже фолиевой кислоты, для исключения дефицита которых рекомендуется измерение содержания витамина B12 и/или транскобаламина II, метилмалоновой кислоты в плазме и моче и фолиевой кислоты в сыворотке [2]. Недостаточность витаминов часто встречается у пожилых людей, поэтому частота гипергомоцистеинемии увеличивается с возрастом. У пациентов с хронической болезнью почек содержание гомоцистеина в плазме может увеличиться при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м^2, а у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью частота гипергомоцистеинемии достигает 85-100% [26]. Механизмы влияния лекарственных препаратов на содержание гомоцистеина в плазме могут быть связаны с нарушением всасывания витаминов в кишечнике (холестирамин и метформин) или подавлением метаболизма фолиевой кислоты (метотрексат, никотиновая кислота и фибраты) [25]. К редким причинам гомоцистинурии относятся генетически детерминированные нарушения реметилирования гомоцистеина, связанные с недостаточной активностью метионинсинтетазы или метилентетрагидрофолат редуктазы.

С.В. Моисеев. Каковы цели лечения пациентов с классической гомоцистинурией, в частности взрослых людей, у которых многие проявления заболевания, например, поражение скелета или органа зрения, являются необратимыми? Как оценить эффективность терапии?

Т.П. Шевцова. В случае ранней диагностики классической гомоцистинурии, прежде всего путем неонатального скрининга [27], реалистичной целью лечения является профилактика всех проявлений заболевания [2]. У взрослых пациентов, в том числе молодого возраста, ключевое значение имеет профилактика тромботических осложнений, которые являются одной из основных причин смертности больных с классической гомоцистинурией. S. Yap и соавт. проанализировали частоту сосудистых осложнений у 158 пациентов в возрасте в среднем 29,4 лет (36% из них были в возрасте старше 30 лет, а 6% – старше 50 лет), которые получали терапию, направленную на снижение содержания гомоцистеина в течение в среднем 18 лет [28]. В качестве контроля использовали ранее опубликованные результаты наблюдения 629 нелеченных больных с классической гомоцистинурией [16]. В результате терапии было достигнуто значительное снижение концентрации гомоцистеина в плазме, хотя она оставалась умеренно повышенной. Во время периода наблюдения были зарегистрированы 17 сосудистых событий (чаще всего венозные тромбоэмболические осложнения, реже инфаркт миокарда, инсульт и др.), в то время как ожидаемое их количество, рассчитанное на основании “исторического” контроля, составило 112. Таким образом, риск тромботических осложнений в результате лечения снизился на 91% (p<0,0001).

Непосредственным критерием эффективности терапии является содержание гомоцистеина в плазме. У пациентов с B6-зависимой формой гомоцистинурией (т.е. отвечающих на лечение пиридоксином) целевая концентрация гомоцистеина в плазме составляет <50 мкмоль/л, в то время как у больных с B6-резистентной формой заболевания приемлемым результатом считают снижение содержания гомоцистеина <100 мкмоль/л [2].

Необходимо обеспечивать адекватную приверженность к лечению и регулярно измерять содержание гомоцистеина в плазме, чтобы контролировать эффективность терапии.

С.В. Моисеев. Каковы современные подходы к лечению классической гомоцистинурии?

Е.А. Тао. CbS – это пиридоксин-зависимый фермент, поэтому у части больных с классической гомоцистинурией применение этого витамина позволяет достичь снижения уровня гомоцистеина в плазме. В самом крупном исследовании среди 625 пациентов с классической гомоцистинурией "биохимический" ответ на витамин B6, в том числе частичный, был отмечен примерно в половине случаев [16]. Для оценки чувствительности к пиридоксину у пациентов с подтвержденным диагнозом классической гомоцистинурии российские эксперты рекомендуют проводить пробу, предполагающую измерение содержания гомоцистеина и метионина до и через 24 ч после приема 100 мг витамина B6 внутрь [3]. Проба считается положительной, если содержание указанных веществ снижается по крайней мере на 30%. Если первая проба отрицательная, то ее повторяют, увеличив дозу пиридоксина до 200 мг, а затем при необходимости до 500 мг (у детей первого года жизни – не более 300 мг).

В зарубежных рекомендациях для оценки чувствительности к пиридоксину предлагается принимать его в дозе 10 мг/кг/сут (не более 500 мг/сут) в течение 6 недель на фоне обычной диеты и адекватного потребления фолиевой кислоты [2]. До пробного лечения необходимо скорректировать дефицит витамина B12, если он имеется. Концентрацию гомоцистеина в плазме измеряют по крайней мере дважды до лечения и дважды в конце лечения. Если содержание его снижается <50 мкмоль/л, то какая-либо дополнительная терапия не требуется. Если концентрация гомоцистеина снижается более чем на 20%, но остается выше 50 мкмоль/л, обоснована дополнительная терапия (например, диета и/или бетаин). Снижение содержания гомоцистеина менее чем на 20% указывает на резистентность к пиридоксину. В таких случаях, по мнению зарубежных экспертов, его длительное применение не имеет смысла. Основным побочным эффектом этого витамина является периферическая невропатия, однако она не встречалась при его применении в дозах менее 500 мг/сут. У детей первого года жизни доза пиридоксина не должна превышать 300 мг/сут, учитывая риск развития апноэ.

Пациентам с классической гомоцистинурией показана диета с ограничением потребления метионина, который является источником гомоцистеина. Чтобы предотвратить белково-энергетическую недостаточность, назначают специальные продукты питания на основе синтетических аминокислот без метионина, но обогащенные цистеином [3]. Количество пищевого метионина рассчитывается диетологом и обеспечивается за счет натуральных растительных и специальных низкобелковых продуктов. Обеспечить строгое соблюдение диеты бывает сложно, а с возрастом приверженность обычно снижается [29].

С.В. Моисеев. Обоим пациентам назначали бетаин безводный, применение которого приводило к снижению содержания гомоцистеина в плазме. Каковы механизмы действия этого препарата и результаты его клинических исследований.

Е.М. Щеголева. Бетаин безводный (Цистадан) разрешен к применению для лечения классической гомоцистинурии и гомоцистинурии, связанной со снижением активности метилентетрагидрофолатредуктазы и нарушениями обмена кобаламина. В Российской Федерации препарат не зарегистрирован, однако существует возможность его импорта для пациентов с подтвержденным диагнозом классической гомоцистинурии, не отвечающих на другие методы лечения. Бетаин образуется в организме из холина и, будучи донором метильной группой, участвует в реметилировании гомоцистеина, т.е. его превращении в метионин. Кроме того, он выступает в роли химического шаперона и частично восстанавливает фолдинг измененной CbS [30]. Бетаин применяют в дополнение к пиридоксину у пациентов с частичным ответом на витамин B6 или к диете у пациентов с B6-резистентной классической гомоцистинурией [2,3]. У детей лечевние рекомендуется начинать с дозы 50 мг/кг в два приема, а у взрослых – с дозы 3 г два раза в день. Увеличение дозы более 150-200 мг/кг/сут обычно не дает дополнительного эффекта [2].

В клинических исследованиях применение бетаина вызывало значительное снижение содержания гомоцистеина в плазме [31]. В инструкции по применению препарата обобщен опыт применения бетаина в рандомизированном контролируемом исследовании и наблюдательных исследованиях у 78 детей и взрослых с гомоцистинурией, связанной с недостаточной активностью CbS (n=48), метилентетрагидрофолатредуктазы (n=13) или нарушением обмена кобаламина (n=11) [32]. В результате лечения содержание гомоцистеина в плазме снизилось на 71-83% независимо от исходного уровня. Примерно в 3/4 случаев было отмечено клиническое улучшение, в том числе уменьшение судорог или улучшение поведения и когнитивной функции.

V. Valayannopoulos и соавт. изучали эффективность бетаина безводного у 125 детей и взрослых с различными формами гомоцистинурии, включенных в регистр RoCH [33]. Длительность лечения составляла в среднем 7,4±4,3 лет. У пациентов с классической гомоцистинурией медиана дозы бетаина составляла 6 г/сут, однако у больных с B6-резистентной формой заболевания она была увеличена до 9 г/сут. Большинство больных получали также витамины B6 и B12 и фолиевую кислоту, а пациенты с B6-резистентной формой заболевания (87,8%), как правило, соблюдали диету с ограничением метионина. Средний уровень гомоцистеина в плазме к концу наблюдения во всей выборке снизился с 111,3±70,3 до 79,1±46,5 мкмоль/л. Наиболее выраженный эффект был достигнут у 9 пациентов с B-зависимой классической гомоцистинурией, у которых содержание гомоцистеина в плазме снизилось в сред-

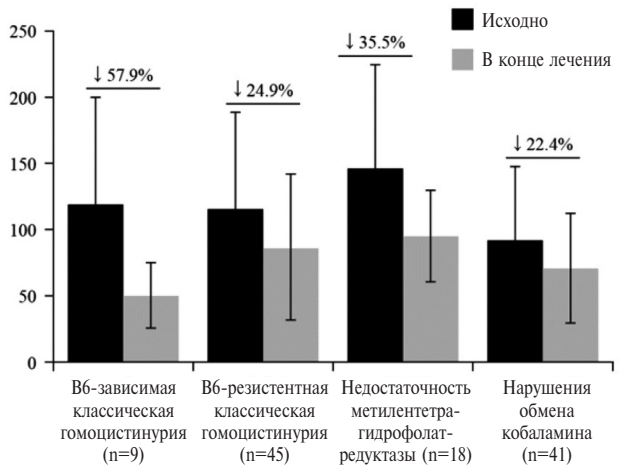


Рис. 3. Среднее содержания гомоцистеина в плазме (мкмоль/л) до и в конце лечения бетаином безводным

нем на 57,9% (рис. 3). У 45 пациентов с В-резистентной классической гомоцистинурией концентрация гомоцистеина в плазме снизилась в среднем 24,9%. У пациентов с классической гомоцистинурией было повышено исходное содержание метионина в плазме. При В6-резистентной форме на фоне лечения отмечалось незначительное дальнейшее его увеличение, однако концентрация метионина во всех случаях была существенно ниже опасного уровня (1000 мкмоль/л). Результаты этого исследования подтвердили, что применение бетаина безводного в дополнение к другим методам лечения позволяет достичь целевого уровня гомоцистеина в плазме у большинства пациентов с классической гомоцистинурией. Сходные результаты приводят и другие авторы [34]. Необходимо подчеркнуть, что результаты лечения классической гомоцистинурии в значительной степени зависят от приверженности к терапии. В представленных нами наблюдениях врачам не удавалось достичь стойкого снижения содержания гомоцистеина в плазме, что было следствием перерывов в применении бетаина, связанных с отсутствием препарата. При этом сохранение высокой гомоцистеинемии повышает риск тромбоэмболических осложнений, которые являются одной из основных причин смертности больных.

С.В. Моисеев. Классическая гомоцистинурия – это редкое наследственное заболевание, хотя истинная его распространенность может значительно превышать предполагаемые показатели, прежде всего за счет малосимптомных форм. Тяжелая гомоцистинурия у детей проявляется типичным поражением органа зрения (эктопия хрусталиков и миопия), деформацией скелета, остеопорозом и задержкой развития, позднее нередко развиваются тромботические осложнения, в том числе венозные (тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии) и реже артериальные (инсульт, инфаркт миокарда). У взрослых пациентов тромбозы и эмболии могут быть единственным проявлением классической гомоцистинурии. Основным скрининговым показателем является увеличение содержания гомоцистеина в плазме, которое обычно превышает 100 мкмоль/л. Для подтверждения диагноза необходимо провести молекулярно-генетическое исследование с целью выявления мутаций гена *CBS*. Лечение классической гомоцистинурии направлено на снижение содержания гомоцистеина в плазме до целевого уровня. С этой целью применяют диету с ограничением потребления метионина, витамин В6, фолиевую кислоту, а также бетаин безводный, который способствует реметилированию гомоцистеина до метионина.

Конфликт интересов: нет.

1. Wasim M, Awan FR, Khan HN, et al. Aminoacidopathies: prevalence, etiology, screening, and treatment options. Biochem Genet 2018;56(1-2):7-21.
2. Morris AA, Kožich V, Santra S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. J Inherit Metab Dis 2017; 40(1):49-74.
3. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э. и др. Гомоцистинурия у детей. Вопросы современной педиатрии 2017;16(6):457-67 [Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Borovik TE, et al. Homocystinuria in children. Current Pediatrics 2017;16(6):457-67 (In Russ.)].
4. Rasmussen K, Mнller J. Total homocysteine measurement in clinical practice. Ann Clin Biochem 2000;37 (Pt 5):627-48.
5. Saito M, Marumo K. The effects of homocysteine on the skeleton. Curr Osteoporos Rep 2018;16(5):554-60.
6. Lehotský J, Tothová B, Kovalská M, et al. Role of homocysteine in the ischemic stroke and development of ischemic tolerance. Front Neurosci 2016;10:538.
7. Guieu R, Ruf J, Mottola G. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular diseases. Ann Biol Clin (Paris) 2022;80(1):7-14.
8. Huemer M, Diodato D, Schwahn B, et al. Guidelines for diagnosis and management of the cobalamin-related remethylation disorders cblC, cblD, cblE, cblF, cblG, cblJ and MTHFR deficiency. J Inherit Metab Dis. 2017;40:21–48.
9. Гомоцистинурия у детей. Клинические рекомендации. 2016 г.
10. Skovby F, Gaustadnes M, Mudd SH. A revisit to the natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. Mol Genet Metab 2010;99(1):1-3.
11. Yap S, Naughten E. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Ireland: 25 years' experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. J Inherit Metab Dis 1998;21(7):738-47.
12. Cozar M, Urreizti R, Vilarinho L, et al. Identification and functional analyses of CBS alleles in Spanish and Argentinian homocystinuric patients. Hum Mutat 2011;32(7):835-42.
13. Alcaide P, Krijt J, Ruiz-Sala P, et al. Enzymatic diagnosis of homocystinuria by determination of cystathionine-I-synthase activity in plasma using LC-MS/MS. Clin Chim Acta 2015;438:261-5.
14. Gan-Schreier H, Kebbewar M, Fang-Hoffmann J, et al. Newborn population screening for classic homocystinuria by determination of total homocysteine from Guthrie cards. J Pediatr 2010;156(3):427-32.
15. Sellos-Moura M, Glavin F, Lapidus D. et al. Prevalence, characteristics, and costs of diagnosed homocystinuria, elevated homocysteine, and phenylketonuria in the United States: a retrospective claims-based comparison. BMC Health Serv Res 20202;20:183.
16. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. Am J Hum Genet 1985;37(1):1-31.
17. Magner M, Krupkov3 L, HonzTk T, et al. Vascular presentation of cystathionine beta-synthase deficiency in adulthood. J Inherit Metab Dis 2011;34(1):33-7.
18. Mandel H, Brenner B, Berant M, et al. Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden--effect on thrombosis. N Engl J Med 1996;334(12):763-8.
19. Awan Z, Aljenedil S, Rosenblatt DS, et al. Severe hyperhomocysteinemia due to cystathionine β-synthase deficiency, and factor V Leiden mutation in a patient with recurrent venous thrombosis. Thromb J 2014;12(1):30.
20. Wang B, Mo X, Wu Z, Guan X. Systematic review and meta-analysis of the correlation between plasma homocysteine levels and coronary heart disease. J Thorac Dis 2022;14(3):646-53.
21. Esse R, Barroso M, Tavares de Almeida I, et al. The contribution of homocysteine metabolism disruption to endothelial dysfunction: state-of-the-art. Int J Mol Sci 2019;20:867.
22. Lussana F, Betti S, D'Angelo A, et al. Evaluation of the prevalence of severe hyperhomocysteinemia in adult patients with thrombosis who underwent screening for thrombophilia. Thromb Res 2013;132(6):681-4.
23. Stabler SP, Korson M, Jethva R, et al. Metabolic profiling of total homocysteine and related compounds in hyperhomocysteinemia: utility and limitations in diagnosing the cause of puzzling thrombophilia in a family. JIMD Rep 2013;11:149-63.
24. Sellos-Moura M, Glavin F, Lapidus D, et al. Estimated prevalence of moderate to severely elevated total homocysteine levels in the United States: A missed opportunity for diagnosis of homocystinuria? Mol Genet Metab 2020;130(1):36-40.
25. Kim J, Kim H, Roh H, Kwon Y. Causes of hyperhomocysteinemia and its pathological significance. Arch Pharm Res 2018;41(4):372-83.

26. van Guldener C. Why is homocysteine elevated in renal failure and what can be expected from homocysteine-lowering? Nephrol Dial Transplant 2006;21:1161-6.
27. Huemer M, Kožich V, Rinaldo P, et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. J Inherit Metab Dis 2015;38(6):1007-19.
28. Yap S, Boers GH, Wilcken B, et al. Vascular outcome in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency treated chronically: a multicenter observational study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:2080-5.
29. Adam S, Almeida MF, Carbasius Weber E, et al. Dietary practices in pyridoxine non-responsive homocystinuria: a European survey. Mol Genet Metab 2013; 110(4):454-9.
30. Kopecka J, Krijt J, Rakova K, Kozich V. Restoring assembly and activity of cystathionine beta-synthase mutants by ligands and chemical chaperones. J Inherit Metab Dis 2011;34:39-48.
31. Wilcken DE, Wilcken B, Dudman NP, Tyrrell PA. Homocystinuria - the effects of betaine in the treatment of patients not responsive to pyridoxine. N Engl J Med 1983;309(8):448-53.
32. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020576s010lbl.pdf.
33. Valayannopoulos V, Schiff M, Guffon N, et al. Betaine anhydrous in homocystinuria: results from the RoCH registry. Orphanet J Rare Dis 2019;14(1):66.
34. Mütze U, Gleich F, Garbade SF, et al. Postauthorization safety study of betaine anhydrous. J Inherit Metab Dis. 2022 Mar 31. doi: 10.1002/jimd.12499.

Classic homocystinuria: etiology, natural history and treatment

S. Moiseev, N. Chebotareva, N. Bulanov, P. Novikov, E. Shchegoleva, T. Shevtsova, E. Tao, E. Filatova

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Classic homocystinuria is a rare autosomal recessive disorder of methionine metabolism resulting from a deificiency of cystathionine beta-synthase that is involved in transsulfuration of homocysteine. The disorder is caused by mutations of *CBS* gene. Lack of enzyme is associated with accumulation of homocysteine that induce various toxicities, e.g. endothelial dysfunction and increased risk of thrombosis. Clinical manifestations of classic homocystinuria include ectopia lentis and/or severe myopia, skeletal abnormalities (marfanoid habitus, generalized osteoporosis and bone deformity), mental retardation, seizures, psychiatric and behavioral disorderts, venous and arterial thrombosis. Some patients with milder form of the disease can present only with thromboembolic events in adulthood. Diagnosis of classic homocystinuria should by established by biochemical (elevated plasma homocysteine and methionine and low cistathione) and genetic (homozygous and compound heterozygous mutations of *CBS* gene) tests. Low methionine diet, vitamin B6, folic acid and betaine anhydrous, a methylating agent, can be used to reduce homocysteine levels, to prevent progression of the homocystinuria and thromboembolic events.

Key words. *Classic homocystinuria, methionine, homocysteine, thromboembolic events, betaine anhydrous.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: S. Moiseev. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. avt420034@yahoo.com.

To cite: Moiseev S, Chebotareva N, Bulanov N, et al. Classic homocystinuria: etiology, natural history and treatment. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(3):30-37 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-30-37.

Эффективность и безопасность упадацитиниба в лечении псориатического артрита

П.И. Новиков[1], Н.М. Буланов[1], С.В. Гуляев[1], Е.А. Грунина[2], О.В. Польдина[3], Е.И. Кузнецова[1], Т.П. Шевцова[1], С.В. Моисеев[1]

[1]Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, [2]Кафедра эндокринологии и внутренних болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет, 3Нижегородский филиал ФГБУ "ГНЦДК', Нижний Новгород

Для корреспонденции: С.В. Моисеев. Москва, 119435, Россолимо, 11/5. avt420034@yahoo.com.

Для цитирования: Новиков П.И., Буланов Н.М., Гуляев С.В. и др. Эффективность и безопасность упадацитиниба в лечении псориатического артрита. Клин фармакол тер 2022;22(3):38-46. [Novikov P, Bulanov N, Gulyaev S, et al. Efficacy and safety of upadacitinub in psoriatic arthritis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(3):38-46 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-38-46.

Псориатический артрит (ПсА) — это распространенное заболевание, которое развивается у каждого пятого пациента с псориазом. Помимо асимметричного моно- или олигоартрита или полиартрита характерные проявления ПсА включают в себя спондилоартрит, энтезит и дактилит. Реже ПсА сочетается с увеитом или воспалительными заболеваниями кишечника. Упадацитиниб — это селективный ингибитор янус-киназ, эффективность и безопасность которого в лечении ПсА были установлены в двух плацебо-контролируемых исследованиях 3 фазы SELECT-PsA 1 и 2. В обоих исследованиях упадацитиниб превосходил плацебо по эффективности в лечении не только периферического артрита, но и псориаза кожи, энтезита и дактилита. Кроме того, упадацитиниб применяется для лечения аксиального спондилоартрита, что позволяет назначать его пациентам с любыми проявлениями ПсА. В статье на основании клинических наблюдений обсуждаются различные аспекты применения упадацитиниба у пациентов с ПсА.

Ключевые слова. *Псориаз, псориатический артрит, ингибиторы янус-киназ, упадацитиниб.*

С.В. Моисеев. Псориаз — это часто встречающееся хроническое иммуновоспалительное заболевание кожи. По данным недавно опубликованного систематизированного обзора, распространенность псориаза в общей популяции составляла 1,92% в странах западной Европы, 1,83% — в странах центральной Европы и 1,50% — в Северной Америке [1]. В Российской Федерации зарегистрировано более 360 000 пациентов с псориазом, а распространенность этого заболевания увеличилась за последние 10 лет и в 2019 г. достигла 0,24%, однако нельзя исключить, что этот показатель занижен [2,3]. В настоящее время псориаз рассматривают как системное заболевание (псориатическая болезнь), которое ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, метаболического синдрома, хронической болезни почек и др. [4], что, вероятно, связано с наличием системного воспаления, опосредованного различными воспалительными цитокинами [5]. Псориза может сочетаться с воспалительными заболеваниями кишечника, хотя подобная ассоциация встречается редко. По данным мета-анализа, частота псориаза у пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом составила 3,6% и 2,8%, соответственно. В свою очередь, воспалительные заболевания кишечника наблюдались у 0,7% и 0,5% пациентов с псориазом [6]. Еще одним нечастым внекожным проявлением псориаза является увеит [7].

К основным внекожным проявления псориаза относится псориатический артрит (ПсА) [8]. По данным мета-анализа 266 исследований, в целом частота ПсА у 976000 пациентов с псориазом составила 19,7%, причем этот показатель был одинаково высоким в различных географических регионах (22,7% в Европе, 21,5% в Южной Америке, 19,5% в Северной Америке, 15,5% в Африке и 14,0% в Азии) [6]. Приведенные данные свидетельствуют о том, что, с одной стороны, у всех пациентов с псориазом необходимо обращать внимание на возможные проявления ПсА, а, с другой стороны, у пациентов с суставным синдромом неясного происхождения следует всегда исключать псориаз. При этом целесообразно учитывать, что далеко не у всех пациентов с ПсА отмечается распространенное поражение кожи, а артрит может предшествовать его развитию. С целью скрининга ПсА среди пациентов с псориазом предложены различные опросники [9]. Например, вопросник Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) содержит 5 простых вопросов (была ли у вас припухлость суставов, отмечали ли вы боль в области пятки и т.п.), позволяющих дерматологу оценить возможное наличие проявле-

razbor3.qxp_Layout 1 24.04.2023 17:30 Page 39

ний ПсА и направить пациента к ревматологу [10].

Важность своевременной диагностики ПсА определяется не только возможностью прогрессирования заболевания с развитием деформации суставов, но и доступностью эффективного лечения, позволяющего подавить активность артрита и предупредить нарастание деструктивных изменений. Список лекарственных средств, которые могут быть использованы для лечения ПсА, быстро расширяется и включает в себя стандартные базисные противовоспалительные препараты (БПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в том числе ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО)-α, интерлейкина (ИЛ)-23 (гуселькумаб), ИЛ-12/ИЛ-23 (устекинумаб) и ИЛ-17А (секукинумаб, иксекизумаб, нетакимаб), а также ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ4; апремиласт) и янус-киназ. Одним из представителей последней группы является упадацитиниб (Ранвэк), который был недавно одобрен для лечения ПсА. Каковы проявления ПсА и современные критерии его диагностики?

С.В. Гуляев. Клинические проявления ПсА, которые нередко сочетаются друг с другом, включают в себя следующие [11]:

- олиго/моноартрит или полиартрит;
- спондилоартрит;
- дактилит;
- энтезит.

Классическим вариантом ПсА является изолированное поражение дистальных межфаланговых суставов кистей и/или стоп. Эта форма заболевания встречается редко (5%), однако вовлечение дистальных межфаланговых суставов может сочетаться с поражением других суставов. Чаще всего (70%) при ПсА развивается асимметричный моно- или олигоартрит (не более 4 суставов) с поражением коленных, лучезапястных, голеностопных, локтевых суставов и межфаланговых суставов кистей и стоп. Реже (15-20%) встречается полиартрит с поражением 5 и более суставов, который может быть сходным с ревматоидным артритом. К редким вариантам ПсА относится мутилирующий артрит, характеризующийся резорбцией суставных поверхностей с укорочением пальцев кистей и/или стоп. Примерно у половины больных ПсА наблюдается спондилоартрит, который обычно сочетается с поражением периферических суставов, но бывает и изолированным [12]. В отличие от ревматоидного артрита, при ПсА часто развиваются дактилит (40-50% больных) и энтезит (30-50%), которые имеют важное диагностическое значение [13]. Дактилит – это воспаление пальцев, проявляющееся болью, припухлостью и покраснением ("сосискообразные пальцы") и сочетающееся с эрозивным полиартритом [14]. При дактилите в 2/3 случаев отмечается асимметричное поражение пальцев стоп, реже только кистей или стоп и кистей одновременно [15]. Для энтезита характерны боль и припухлость в местах прикрепления сухожилий к костям (энтезисы), в частности в области прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточной кости, латерального надмыщелка плечевой кости, медиального мыщелка бедренной кости.

Е.И. Кузнецова. Классификационные критерии ПсА (CASPAR), предложенные в 2006 году, приведены в табл. 1 [16]. Наличие по крайней мере 3 баллов по указанным критериям у пациента с воспалительным заболеванием опорнодвигательного аппарата (артрит, спондилит или энтезит) позволяет диагностировать ПсА с высокими специфичностью и чувствительностью. При ПсА обычно не определяются ревматоидный фактор и антитела к цитруллинированному циклическому пептиду (АЦЦП), характерные для ревматоидного артрита, хотя в невысоких титрах эти антитела могут быть выявлены у части больных (чаще менее специфичный ревматоидный фактор). ПсА следует также дифференцировать с подагрическим артритом. Ключевым лабораторным признаком подагры является гиперурикемия, однако она нередко наблюдается и при псориазе и ПсА и может оказывать влияние на тяжесть клинических проявлений и выраженность воспаления у пациентов с ПсА [17]. Кроме того, возможно сочетание ПсА и подагрического артрита. L. Widawski и соавт. в ретроспективном исследовании выявили гиперурикемию (⩾360 мкмоль/л) у 30,2% из 242 пациентов с ПсА, а у 6,2% больных имелись классификационные критерии подагры [18].

С.В. Моисеев. Сегодня для лечения ПсА помимо стандартных БПВП (метотрексата, сульфасалазина и лефлуномида) применяют еще более десятка лекарственных средств, которые представляют собой моноклональные антитела, блокирующие действие различных цитокинов, или низкомолекулярные синтетические препараты, предназначенные для приема внутрь. Каковы современные подходы к лечению ПсА?

П.И. Новиков. Рекомендации по лечению ПсА были недавно опубликованы экспертами Европейского альянса ассоциаций ревматологов (EULAR, 2019 г.) [19], Американской коллегии ревматологов/Национального фонда псориаза (2018 г.) [20], Междисциплинарной группы по изучению псориаза и ПсА (GRAPPA, 2021 г.) [21] и Российского общества дерматовенерологов и косметологов/Ассоциации ревматологов России (2021 г.)

ТАБЛИЦА 1. Классификационные критерии ПсА (CASPAR)

Признаки	Баллы
1. Псориаз:	
псориаз в момент осмотра	2
псориаз в анамнезе	1
семейный анамнез псориаза	1
2. Псориатическая дистрофия ногтей: точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз	1
3. Отрицательный результат теста на ревматоидный фактор (кроме латекс-теста)	1
4. Дактилит:	
припухлость всего пальца при осмотре	1
дактилит в анамнезе (зафиксирован ревматологом)	1
5. Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп	1

razbor3.qxp_Layout 1 24.04.2023 17:30 Page 40

БПВП: метотрексат (МТ), лефлуномид, сульфасалазин. **Ингибиторы ФНО:** инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаб пэгол (*исключая этанерцепт). **Ингибитор ИЛ12/ИЛ23:** устекинумаб. **Ингибиторы ИЛ-17А:** секукинумаб, иксекизумаб, нетакимаб. **Ингибитор ИЛ-23:** гуселькумаб. **Ингибиторы JAK:** тофацитиниб, упадацитиниб. **Ингибитор ФДЭ4:** апремиласт.

Рис. 1. Выбор препаратов для лечения ПсА в зависимости от проявлений болезни и наличия ассоциированных состояний

[22]. В целом подходы к лечению заболевания, изложенные в разных рекомендациях, сходные, хотя при выборе препарата лучше ориентироваться на более поздние версии, так как список рекомендуемых лекарственных средств постоянно обновляется с учетом результатов не только регистрационных исследований, но и наблюдательных исследований, регистров и опыта клинического применения, которые позволяют оценить отдаленные результаты лечения.

Цель лечения ПсА – достижение ремиссии или минимальной активности заболевания (Treat to Target), которое позволяет замедлить или предупредить прогрессирование рентгенологических признаков артрита [19]. Для оценки активности ПсА и ответа на лечение используют критерии PsARC (число болезненных и припухших суставов, общая оценка активности ПсА врачом и больным), а также счет DAS или DAS28. У пациентов с периферическим артритом, особенно при наличии поражения нескольких суставов, структурных изменений, лабораторных признаков активности (высокие СОЭ и уровень С-реактивного белка), поражения ногтей и/или дактилита, лечение начинают со стандартных БПВП, прежде всего метотрексата (15-25 мг/нед). Назначения системных глюкокортикостероидов лучше избегать, хотя возможно их локальное введение при наличии моноартрита/олигоартрита, дактилита и энтезита. При отсутствии ответа на лечение, при оценке которого необходимо учитывать динамику не только артрита, но и других проявлений ПсА и поражения кожи, назначают препараты второй линии – ГИБП или таргетные БПВП. Апремиласт, ингибирующий активность ФДЭ4, по эффективности уступает другим препаратам, поэтому его следует использовать только при более легких формах ПсА, когда применение ГИБП или ингибиторов янус-киназ по каким-то причинам противопоказано. При наличии спондилоартрита лечение проводят так же, как при анкилозирующем спондилите [23], т.е. основой его являются физические нагрузки и применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). При аксиальном спондилоартрите стандартные БПВП неэффективны, поэтому при отсутствии ответа на терапию НПВП целесообразно применение ГИБП или ингибиторов янус-киназ. Как указано выше, спондилоартрит при псориазе часто сочетается с поражением периферических суставов, поэтому назначению ГИБП или ингибиторов янус-киназ обычно предшествует применение стандартных БПВП.

С.В. Моисеев. Как выбрать препарат второй линии, если пациент с ПсА не отвечает на лечение?

Н.М. Буланов. В регистрационных клинических исследованиях у пациентов с ПсА все новые препараты сравнивали с плацебо, поэтому данные о сравнительной эффективности различных ГИБП и таргетных синтетических БПВП ограничены. Тем не менее, большинство из них (за исключением ингибитора ФДЭ4 апремиласта и ингибитора ИЛ-12/ИЛ-23 устекинумаба), по-видимому, обладают сходной эффективностью в лечении ПсА [21]. Соответственно, при выборе препарата в первую очередь следует учитывать его доказанную или потенциальную активность в отношении внесуставных проявлений ПсА. Так, у пациентов с распространенным псориазом кожи очевидная цель лечения – не только достижение ремиссии или низкой активности ПсА, но и очищение кожи от псориатических бляшек. Наиболее практичными представляются рекомендации экспертов GRAPPA, которые предложили оценивать возможные проявления заболевания по 8 доменам: периферический артрит, спондилоартрит, энтезит, дактилит, псориаз кожи, поражение ногтей, ВЗК и увеит (рис. 1) [21]. В идеале выбранный препарат должен оказывать действие на максимальное количество доменов, которые

razbor3.qxp_Layout 1 24.04.2023 17:30 Page 41

определяются у пациента. В первую очередь на выбор препарата оказывают влияние псориаз кожи и ногтей, энтезит и дактилит, так как увеит и ВЗК у пациентов с ПсА встречаются редко. По данным мета-анализа клинических исследований, в среднем частота энтезита у пациентов с ПсА составила 30%, дактилита – 25%, поражения ногтей – 60%, увеита – 3,2%, ВЗК – 3,3% [24]. Как видно из рис. 1, ингибиторы янус-киназ могут использоваться при наличии большинства перечисленных проявлений. Исключение составляют псориаз ногтей и увеит, что отражает недостаток данных, подтверждающих эффективность препаратов данной группы по этим показаниям.

Примером успешного применения упадацитиниба у пациентки с ПсА и распространенным псориазом кожи может служить следующее клиническое наблюдение.

Е.И. Кузнецова. Пациентка С., 57 лет, медицинская сестра. В 2012 г. появились папулезные высыпания в области мелких суставов кистей. К врачам не обращалась. Самостоятельно пользовалась мазью, содержащей глюкокортикостероид. В 2016 г. при обследовании отмечались признаки холестаза, небольшое повышение активности аминотрансфераз, антинуклеарный фактор (1:20480) и антитела к митохондриям (АМА-М2). При эластометрии выявлен умеренный фиброз печени (METAVIR F1-2). Диагностирован первичный билиарный холангит. Постоянно принимает урсодезоксихолевую кислоту в дозе 1000 мг/сут. Признаков прогрессирования заболевания печени нет. С 2017 г. наблюдалось распространение папулезных шелушащихся высыпаний, сливающихся в бляшки, с кистей и стоп на предплечья, плечи, голени, бедра, спину, нижнюю часть живота. Диагностирован бляшечный псориаз. Несколько позднее появились боли и опухание в локтевых, лучезапястных, коленных и голеностопных суставах и боль в нижней части спины, которая беспокоила преимущественно по ночам и уменьшалась при физической нагрузке. При магнитно-резонансной томографии признаков спондилита и сакроилиита не выявлено. Ревматоидный фактор и АЦЦП не определялись. Осмотрена ревматологом, который диагностировал ПсА (3 балла по критериям CASPAR) и рекомендовал лечение апремиластом. Учитывая низкую эффективность терапии, в мае 2019 г. начато лечение метотрексатом, доза которого постепенно увеличена до 20 мг/нед. Псориатические высыпания и боли в суставах значительно уменьшились, однако в мае 2021 г. прекратила прием препарата в связи с плохой переносимостью (тошнота) и повторными инфекциями (в декабре 2020 г. и в мае 2021 г. перенесла COVID-19). После отмены метотрексата состояние постепенно ухудшилось: распространились кожные высыпания, вновь усилились боли в крупных и мелких суставах. В сентябре 2021 г. определялись признаки высокой активности ПсА: число болезненных суставов – 8, число припухших суставов – 4, DAS28 – 4,8. Площадь псориатического поражения кожи составляла 65% от площади поверхности тела, индекс PASI – 35. На рентгенограммах кистей выявлены немногочисленные эрозии. Начато лечение упадацитинибом в дозе 15 мг/сут, которое быстро привело к уменьшению боли в суставах. Уже через 3 мес счет DAS28 снизился до 2,8, а через 6 мес – до 2,0, что указывало на достижение ремиссии ПсА. Одновременно было отмечено уменьшение площади псориаза кожи до 8% и 3%, соответственно. В течение 9 мес продолжает терапию упадацитинибом. Нежелательных явлений не было. Сохраняется ремиссия псориатической болезни.

П.И. Новиков. Эффективность и безопасность упадацитиниба при ПсА были установлены в двух рандомизированных контролируемых исследованиях 3 фазы – SELECT-PsA 1 и SELECT-PsA 2 [25,26]. В первое 24-недельное исследование были включены 1704 больных активным ПсА, не ответивших на лечение по крайней мере одним стандартным БПВП (в основном метотрексатом). Критериями включения служили счет болезненных или припухших суставов по крайней мере 3, наличие эрозий на рентгенограммах кистей или стоп и/или повышение содержания С-реактивного белка (СРБ) выше нормы. Больные были рандомизированы на 4 равные группы и получали упадацитиниб внутрь в дозе 15 или 30 мг один раз в день, плацебо или адалимумаб подкожно (40 мг каждые 2 недели). Доли мужчин и женщин были сопоставимыми, а средний возраст больных составил около 50 лет. Примерно у половины пациентов площадь псориаза кожи составляла по крайней мере 3%, у двух третей наблюдался энтезит, у одной трети – дактилит. Около 80% больных получали исследуемые препараты в сочетании с одним или реже двумя стандартными БПВП. Первичной конечной точкой исследования была частота ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20) через 12 недель при лечении упадацитинибом по сравнению с плацебо. Выбор указанного срока определялся тем, что через 16 недель при отсутствии адекватного ответа на лечение разрешалось усилить сопутствующую терапию (БПВП, НПВП и др.).

Через 12 недель частота ответа по критериям ACR20 в группе упадацитиниба в дозе 15 мг (70,6%) была сопоставимой с таковой в группах упадацитиниба 30 мг (78,5%) и адалимумаба (65,0%) и достоверно превышала частоту ответа в группе плацебо (36,2%; $p<0,001$) (рис. 2). В дозе 30 мг упадацитиниб имел также статистически значимое преимущество перед адалимумабом ($p<0,001$). Сходные результаты были получены при анализе частоты более выраженного ответа на лечение (ACR50 и ACR70). Эффективность упадацитиниба была подтверждена и при анализе вторичных показателей эффективности, которые включали в себя изменения счета HAQ-DI, выраженности боли и усталости (вопросник FACIT), поражения кожи и других проявлений заболевания. Так, доля пациентов, у которых была достигнута минимальная активность ПсА, через 24 недели составила 36,6% в группе упадацитиниба 15 мг и всего 12,3% в группе плацебо. Следует отметить и эффективность упадацитиниба в лечении псориаза,

razbor3.qxp_Layout 1 24.04.2023 17:30 Page 42

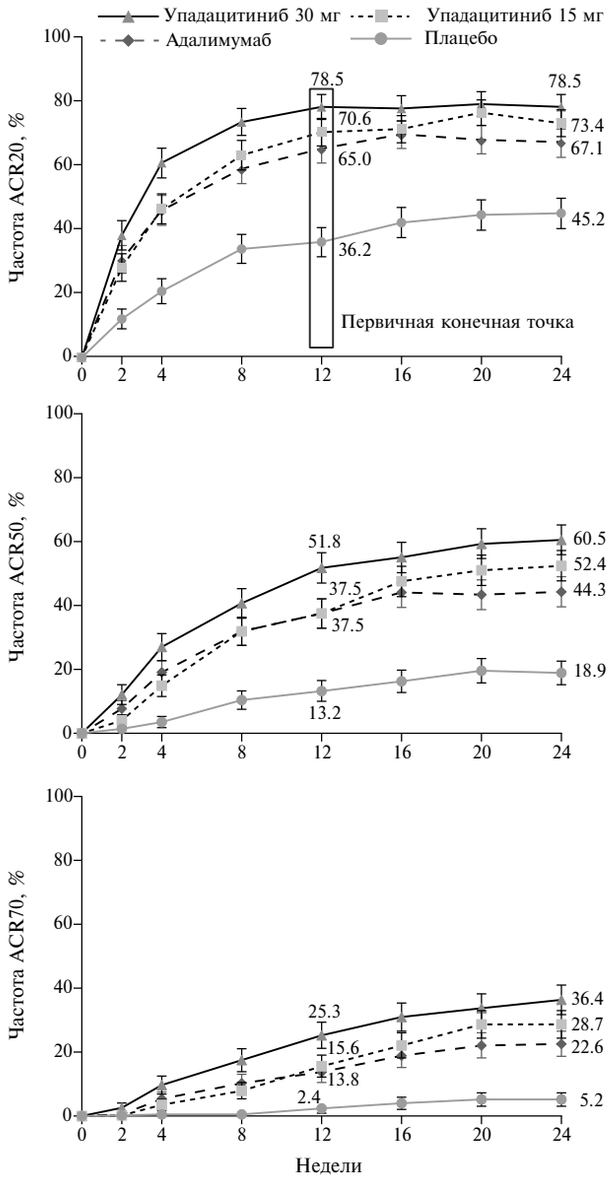


Рис. 2. Частота ответа по критериям ACR (%) у пациентов с ПСА в исследовании SELECT-PsA 1

энтезита и дактилита. Ответа по критериям PASI75, т.е. уменьшение этого индекса, отражающего тяжесть псориаза, по крайней мере на 75%, через 16 недель было достигнуто у 62,6% больных, получавших упадацитиниб 15 мг, и 21,3% больных группы плацебо. Доля пациентов, у которых было отмечено разрешение энтезита и дактилита, при лечении упадацинибом также была выше, чем в группе плацебо (рис. 3).

Протокол 24-недельного рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования SELECT-PsA 2 был сходным с таковым исследования SELECT-PsA 1. Основное отличие заключалось в том, что во второе исследование отбирали пациентов с активным ПсА, не ответивших на лечение по крайней мере одним ГИБП (более трети имели опыт применения 2-3 ГИБП и более). 642 больных ПсА, включенных в исследование SELECT-PsA 2, были рандомизированы на 4 группы (2:2:1:1) и получали упадацитиниб в дозах 15 или 30 мг один раз в день (первые две группы) или плацебо (последние две группы). Как и в первом исследовании, примерно у 60% больных имелся псориаз кожи с поражением ⩾3% площади поверхности тела, у двух третей – энтезит и у трети – дактилит. Следует отметить, что около половины больных получали монотерапию исследуемым препаратом, в то время как в остальных случаях его применяли в комбинации со стандартными БПВП, прежде всего метотрексатом.

Через 12 недель частота ответа по критериям ACR20, которая была первичной конечной точкой исследования, в группах упадацитиниба 15 и 30 мг/сут (56,9% и 63,8%, соответственно) была достоверно выше, чем в группе плацебо (24,1%; p<0,001; рис. 4). Действие упадацитиниба начиналось быстро, а разница частоты ответа по сравнению с группой плацебо достигла статистической значимости уже через 2 недели после начала терапии. В обеих группах пациентов, получавших ингибитор янус-киназ, частота ответа постепенно увеличивалась. При приеме препарата в дозе 30 мг она достигала плато через 12 недель, в то время как эффективность упадацитиниба в дозе 15 мг продолжала увеличиваться после указанного срока и в конце 24-недельного периода исследовании соответствовала таковой дозы 30 мг. Результаты лечения упадацитинибом у пациентов, не ответивших на терапию несколькими ГИБП, были сходными с таковыми во всей выборке исследования. Через 24 недели минимальная активность ПсА была достигнута примерно у каждого четвертого пациента, получавшего упадацитиниб в дозах 15 или 30 мг, в то время как в группе плацебо такого эффекта удавалось достичь только в единичных случаях (рис. 4). Последний факт был вполне ожидаемым, так как в исследование включали больных, рефрактерных к лечению (около 30% из них не ответили на терапию по

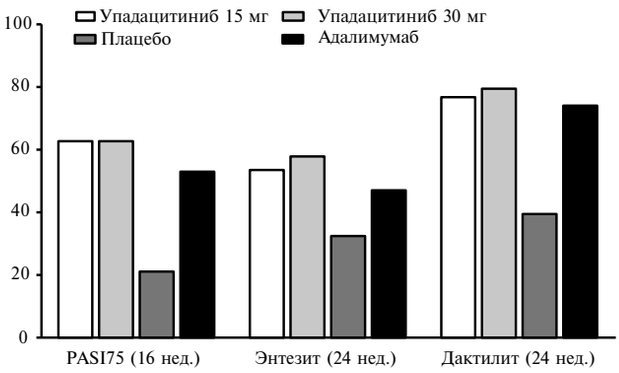


Рис. 3. Частота ответа (%) по критериям PASI75 и разрешения энтезита и дактилита у пациентов с ПсА в исследовании SELECT-PsA 1

razbor3.qxp_Layout 1 24.04.2023 17:30 Page 43

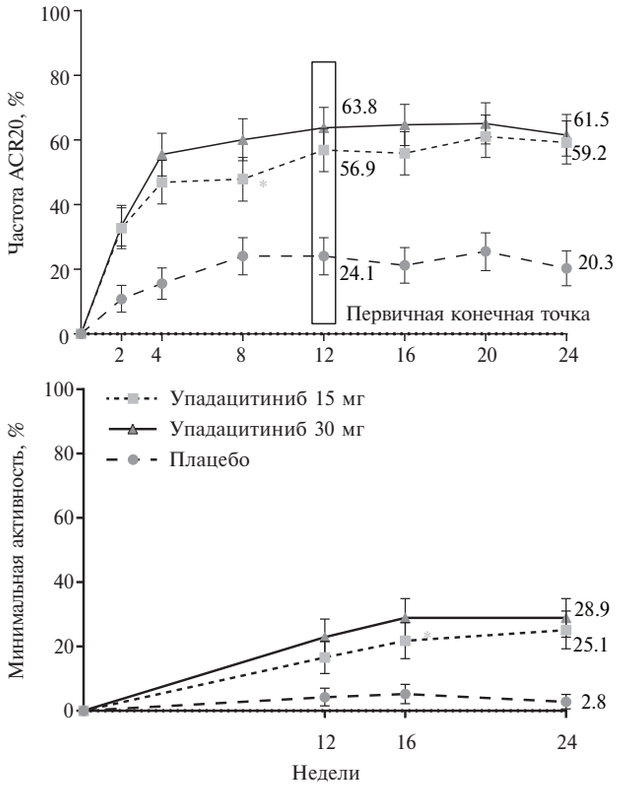


Рис. 4. Частота ответа (%) по критериям ACR20 и достижения минимальной активности у пациентов с ПсА в исследовании SELECT-PSA 2

крайней мере двумя ГИБП). Преимущество упадацитиниба перед плацебо было подтверждено при анализе вторичных показателей эффективности. Как и в исследовании SELECT-PsA 1, лечение ингибитором янус-киназ вызывало уменьшение площади псориатического поражения кожи. Так, частота ответа по критериям PASI75, PASI90 и PASI100 через 24 недели в группах упадацитиниба составляла 53,8-62,6%, 36,2-46,6% и 33,6-22,3%, соответственно, а в группе плацебо – 19,1%, 6,9% и 4,6%. Частота разрешения энтезита и дактилита при лечении упадацитинибом также была достоверно выше, чем в группе плацебо.

С.В. Моисеев. Таким образом, результаты регистрационных клинических исследований 3 фазы подтвердили эффективность упадацитиниба в лечении периферического артрита у пациентов с ПсА, в том числе не ответивших на несколько ГИБП. Важно отметить, что упадацитиниб оказывал положительное влияние и на другие проявления псориатической болезни, в том числе поражение кожи, энтезит и дактилит. Эффективность упадацитиниба в дозе 30 мг/сут была несколько выше, чем в дозе 15 мг/сут. Тем не менее, препарат зарегистрирован только в дозе 15 мг один раз в день. Чем это объясняется?

Н.М. Буланов. Через 12 недель, когда в клинических исследованиях 3 фазы изучали первичный показатель эффективности, частота ответа на упадацитиниб в дозе 30 мг/сут была выше, чем при лечении препаратом в дозе 15 мг/сут, хотя и недостоверно. Однако к концу 24-недельных исследований разница частоты ответа между двумя группами уменьшалась. Таким образом, увеличение дозы упадацитиниба до 30 мг/сут позволяет быстрее достичь максимального эффекта, но, по-видимому, не приводит к существенному улучшению результатов лечения в более отдаленные сроки. При этом увеличение дозы препарата сопровождается более высокой частотой некоторых нежелательных явлений. Например, в исследовании SELECT-PsA 2 частота опоясывающего герпеса мало отличалась в группах пациентов, получавших плацебо или упадацитиниб в дозе 15 мг/сут (0,9% и 1,4%, соответственно), но была выше в группе упадацитиниба 30 мг/сут (3,7%). Сходные результаты были получены и при анализе частоты изменений со стороны печени, которая составила в трех группах 1,4%, 1,9% и 8,3%, соответственно.

С.В. Моисеев. Длительность плацебо-контролируемых исследований была сравнительно небольшой (24 недели). Имеются ли результаты более длительного лечения упадацитинибом у пациентов с ПсА?

Н.М. Буланов. После завершения плацебо-контролируемой части исследования SELECT-PSA 2 пациенты, получавшие упадацитиниб в дозах 15 и 30 мг/сут, продолжили лечение препаратом в тех же дозах, в то время как больных двух групп плацебо перевели на лечение ингибитором янус киназ в дозе 15 или 30 мг/сут [27]. Через 56 недель частота ответа по критериям ACR20/50/70 в группах упадацитиниба оставалась стабильной и составила 59,7/40,8/24,2% при лечении препаратом в дозе 15 мг/сут и 59,2/38,5/26,6% при его применении в дозе 30 мг/сут. У пациентов групп плацебо после начала приема упадацитиниба частота ответа по критериям ACR быстро увеличилась и концу наблюдения соответствовала таковой в двух других группах. Частота ответа псориаза кожи на лечение упадацитинибом также была стабильной на протяжении 56 недель. Следует обратить внимание на сопоставимую эффективность двух доз упадацитиниба в лечении ПсА. При этом, как и в плацебо-контролируемой части исследования, некоторые нежелательные явления, в том числе серьезные инфекции и опоясывающий герпес, чаще развивались при лечении упадацитинибом в дозе 30 мг/сут. Полученные данные служат дополнительным обоснованием зарегистрированной дозы препарата 15 мг один раз в день.

С.В. Моисеев. В обоих исследованиях часть больных ПсА получали монотерапию исследуемыми препаратами. Означает ли это, что упадацитиниб необязательно назначать в комбинации с метотрексатом или другим стандартным ГИБП?

П.И. Новиков. Как указано выше, около половины пациентов, включенных в исследование SELECT-PSA 2, получали монотерапию исследуемым препаратом, причем через 12 недель частота ответа по критериям

razbor3.qxp_Layout 1 24.04.2023 17:30 Page 44

ACR20 в этой выборке составила 55,8% и 66,7% в группах упадацитиниба 15 и 30 мг/сут, соответственно, т.е. была сходной с таковой во всей выборке. Эти данные свидетельствуют о том, что в части случаев у больных ПсА возможна и монотерапия упадацитинибом. По-видимому, это касается и других препаратов, зарегистрированных для лечения ПсА [21]. Недавно были опубликованы результаты двойного слепого исследования, в котором у 851 пациента с ПсА были сопоставлены резвультаты монотерапии метотрексатом или этанерцептом и комбинированной терапии двумя препаратами [28]. Комбинированная терапия и монотерапия этанерцептом по эффективности превосходили монотерапию метотрексатом, однако присоединение последнего к этанерцепту не приводило к улучшению результатов лечения. В современных руководствах отсутствуют указания на то, в каких случаях обоснована монотерапия ГИБП или ингибиторами янус-киназ. Решать этот вопрос следует индивидуально с учетом предыдущего опыта применения стандартных БПВП, в том числе их переносимости. Например, если пациент с ПсА хотя бы частично отвечает на лечение метотрексатом и хорошо переносит этот препарат, то отменять его в случае назначения упадацитиниба или другого препарата второй линии не следует.

С.В. Моисеев. В исследования SELECT-PSA 1 и 2 включали пациентов с периферическим артритом, хотя у значительной части больных ПсА наблюдается также спондилоартрит, который может быть изолированным или ведущим в клинической картине заболевания. Можно ли применять упадацитиниб в таких случаях?

Т.П. Шевцова. Эффективность упадацитиниба подтверждена в лечении анкилозирующего спондилита в двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании SELECT-AXIS 2, в которое были включены 420 больных, не ответивших на лечение ингибиторами ФНО или ИЛ-17. Им назначали упадацитиниб 15 мг один раз в день или плацебо [29]. По частоте ответа по критериям ASAS40 через 14 недель, которая была первичным показателем эффективности, упадацитиниб достоверно превосходил плацебо (45% и 18%, соответственно; $p<0,0001$). Статистически значимое преимущество упадацитиниба было выявлено и при анализе всех вторичных показателей эффективности.

Эффективность упадацитиниба при ПсА с поражением позвоночника была установлена при субанализе результатов исследований SELECT-PsA 1 и SELECT-PsA 2 [30]. У 539 и 219 пациентов, соответственно, включенных в эти исследования, исходно имелись признаки спондилита. Эффективность упадацитиниба в этой выборке оценивали на основании динамики счета BASDAI, модифицированного счета BASDAI с исключением вопроса 3 (боль/припухлость в периферических суставах) и счета ASDAS-СРБ. У больных ПсА с поражением позвоночника наблюдались более высокая активность заболевания (число болезненных суставов) и более выраженная утренняя скованность и чаще встречались энтезит и дактилит, чем у пациентов без аксиального поражения. Лечение упадацитинибом в дозе 15 мг/сут по сравнению с плацебо привело к достоверному снижению счета BASDAI и ASDAS-СРБ, а также модифицированного счета BASDAI. Улучшение последнего показателя свидетельствовало о том, что ответ по BASDAI не был связан только с уменьшением боли и припухлости в периферических суставах.

Эти данные обосновывают применение упадацитиниба для лечения аксиального спондилоартрита у пациентов с ПсА [21]. Необходимо учитывать, что не все ГИБП, применяющиеся для терапии периферического артрита у пациентов с ПсА, обладают доказанной эффективностью в лечении спондилоартрита. Например, эффективность устекинумаба, блокирующего ИЛ-12/ИЛ-23, не была подтверждена в трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях у больных аксиальным спондилоартритом [31], в то время как эффективность ингибитора ИЛ-23 гуселькумаба по этому показанию не изучалась. Соответственно, в рекомендациях GRAPPA пациентам с псориатическим спондилоартритом предлагается назначать только ингибиторы янус-киназ, ингибиторы ФНО или ингибиторы ИЛ-17 (рис. 2) [21].

Е.А. Грунина. Эффективность упадацитиниба в лечении не только периферического артрита и кожного псориаза, но и спондилоартрита и энтезита при псориазе иллюстрирует следующее наблюдение.

Пациент К., 49 лет, менеджер. С 25 лет страдает кожным псориазом. В возрасте 30 лет появились боли и опухание в коленных и голеностопных суставах, боли в пятках и боли в спине, уменьшавшиеся при ходьбе. При обследовании отмечалось повышение СОЭ до 40 мм/ч и содержания СРБ до 30 мг/л. Ревматоидный фактор и АЦЦП не определялись. HLA-B27 не выявлен. Диагностирован ПсА. В течение нескольких лет получал метотрексат в дозе 10 мг в неделю, хотя эффективность препарата была недостаточной, а увеличить дозу не удавалось из-за повышения активности аминотрансфераз. В последующем проводилась терапия сульфасалазином в дозе до 3 г/сут, которая оказалась неэффективной. Предпринималась попытка лечения лефлуномидом в дозе 20 мг/сут, однако препарат пришлось отменить из-за кожной реакции. В связи с недостаточной эффективностью БПВП регулярно получал глюкокортикостероиды парентерально, которые оказывали непродолжительное действие.

В возрасте 43 лет начато лечение адалимумабом в дозе 40 мг каждые две недели, которое привело к разрешению клинических и лабораторных признаков болезни. При попытках снижения дозы или увеличения интервалов между инъекциями адалимумаба наблюдалось ухудшение суставного и кожного синдрома. Через 5 лет непрерывного лечения ингибитором ФНО отмечено постепенное нарастание болей в суставах и спине.

При обследовании в Городской клинической больнице №5 Нижнего Новгорода выявлена высокая активность ПсА: воспалительные боли в спине, ограничение подвижности в позвоночнике, припухлость и болезнен-

razbor3.qxp_Layout 1 24.04.2023 17:30 Page 45

ность коленных и голеностопных суставов, увеличение содержания СРБ до 32 мг/л. При рентгенографии подтверждено наличие двустороннего сакроилиита 2 стадии. Диагностирован активный ПсА с поражением периферических суставов (олигоартрит коленных и голеностопных суставов) и осевого скелета (спондилит, сакроилиит), энтезитом (ахиллит). В связи со вторичной неэффективностью адалимумаба начато лечение упадацитинибом в дозе 15 мг/сут, которое привело к быстрому улучшению состояния, в том числе уменьшению воспалительной боли в спине и поражения кожи, а также купированию артрита и энтезита и нормализации содержания СРБ. При продолжении терапии в течение 6 мес сохраняется ремиссия ПсА. Переносимость препарата хорошая.

Особенностью данного наблюдения является многолетний анамнез ПсА с поражением периферических суставов, осевого скелета и энтезисов, который был рефрактерным к лечению различными БПВП, что вынуждало прибегать к парентеральному применению глюкокортикостероидов. Лечение ингибитором ФНО позволило поддерживать ремиссию заболевания, однако через 5 лет эффект непрерывной терапии был утрачен. В такой ситуации трудно было ожидать существенного улучшения состояния пациента после замены адалимумаба на другой препарат. Тем не менее, уже через 2 недели после назначения упадацитиниба в дозе 15 мг/сут боли и припухлость в голеностопных и коленных суставах и боли в области пяток значительно уменьшились, а затем полностью исчезли. Одновременно уменьшились боли в спине и увеличился объем движений в позвоночнике. Срок наблюдения после замены ингибитора ФНО на упадацитиниб пока относительно небольшой, но все же ремиссия сохраняется уже в течение 6 мес.

С.В. Моисеев. Безопасность ингибиторов янус-киназ, включая упадацитиниб, подробно рассмотрена в нашей предыдущей публикации [32]. В целом они достаточно безопасны, хотя, как и другие иммуносупрессивные препараты, могут вызывать инфекционные осложнения. Частота бактериальных инфекций была сопоставимой при лечении ГИБП и таргетными синтетическими БПВП, однако риск развития опоясывающего герпеса при применении ингибиторов янус-киназ оказался выше, чем при назначении ГИБП. Такие же результаты были получены и при лечении упадацитинибом у пациентов с ПсА [33]. В инструкциях по применению всех ингибиторов янус-киназ указано также на риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Что известно об этих нежелательных эффектах?

Т.П. Шевцова. Увеличение риска развития ВТЭО при лечении тофацитинибом было отмечено при промежуточном анализе результатов открытого клинического исследования, в котором этот препарат сравнивают с ингибиторами ФНО у 4362 больных в возрасте 50 лет и старше с ревматоидным артритом и по крайней мере одним сердечно-сосудистым фактором риска [34]. Эти данные послужили основанием для внесения соответствующего предостережения в инструкцию по применению тофацитиниба, а затем и других представителей ингибиторов янус-киназ. Вопрос о том, повышается ли риск ВТЭО при лечении этими препаратами, остается спорным. По данным мета-анализа плацебо-контролируемых исследований, у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями частота ВТЭО при применении ингибиторов янус-киназ (6542 пациенто-лет) была даже ниже, чем при приеме плацебо (1578 пациенто-лет) [35]. В исследованиях упадацитиниба также не было выявлено увеличения риска ВТЭО [33]. Тем не менее, эксперты EULAR рекомендовали тщательно взвешивать возможность назначения ингибиторов янус-киназ пациентам с повышенным риском ВТЭО [36].

С.В. Моисеев. Преувеличивать риск ВТЭО при лечении ингибиторами янус-киназ не следует, тем более, что и сами иммуновоспалительные заболевания ассоциируются с повышенным риском их развития. Наличие некоторых факторов риска ВТЭО, таких как ожирение или пожилой возраст, явно не может служить основанием для отказа от применения препаратов этой группы. Да и у пациентов с тромбофилией или ВТЭО в анамнезе угроза развития подобных осложнений нивелируется, если они постоянно принимают антикоагулянты.

Таким образом, результаты регистрационных клинических исследований подтвердили эффективность и безопасность упадацитиниба в дозе 15 мг один раз в день у больных ПсА, не ответивших на лечение стандартными БПВП или ГИБП. Ингибиторы янус-киназ уменьшают различные проявления псориатической болезни, что позволяет назначать их при наличии не только периферического артрита, но и спондилоартрита, энтезита, дактилита, псориаза кожи и ВЗК.

Конфликт интересов: нет.

1. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, et al.; Global Psoriasis Atlas. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. BMJ 2020;369:m1590.
2. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Эпидемиология псориаза среди населения старшего трудоспособного возраста и объемы оказываемой специализированной медицинской помощи больным псориазом в Российской Федерации в 2010–2019 гг. Вестник дерматологии и венерологии 2020;96(5): 7-18 [Kubanov AA, Bogdanova EV. Epidemiology of psoriasis among the elderly population and volume of specialized medical care provided to patients with psoriasis in the Russian Federation in 2010–2019. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2020;96(5):7-18 (In Russ.)].
3. Разнатовский К.И., Древаль Р.О., Жукова О.В. и др. Оценка экономического бремени и текущего состояния организации лекарственного обеспечения пациентов с псориазом в Российской Федерации. Клиническая дерматология и венерология 2021;20(3):8–16 [Raznatovskiy KI, Dreval RO, Zhukova OV, et al. Assessment of the economic burden and the current state of the drug provision organization for patients with psoriasis in the Russian Federation. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2021;20(3):8–16 (In Russ.)].
4. Bu J, Ding R, Zhou L, Chen X, Shen E. Epidemiology of psoriasis and comorbid diseases: A narrative review. Front Immunol 2022;13:880201.
5. Круглова Л.С., Моисеев С.В. Блокатор ИЛ-17 – новые горизонты эффективности и безопасности в лечении псориаза. Клин фармакол тер 2017; 26(2):5-12.
6. Alinaghi F, Calov M, Kristensen LE, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. J Am Acad Dermatol 2019;80(1):251-65.
7. Köse B, Uzlu D, Erdöl H. Psoriasis and uveitis. Int Ophthalmol 2022;42(7):2303-2310.
8. Schett G, Rahman P, Ritchlin C, et al. Psoriatic arthritis from a mechanistic perspective. Nat Rev Rheumatol 2022;18(6):311-325

razbor3.qxp_Layout 1 24.04.2023 17:30 Page 46

9. Landini EnrTquez VV, Jurado Santa-Cruz F, Peralta-Pedrero ML, Morales-S3nchez MA. Content validity of psoriatic arthritis screening questionnaires: systematic review. Int J Dermatol 2020;59(8):902-14.
10. Ibrahim G, Buch M, Lawson C, et al. Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument: the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) questionnaire. Clin Exp Rheumatol 2009;27:469—74.
11. Коротаева Т.В. Псориатический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология 2014;52(6): 650—9.
12. Zeidler HK. Psoriatic spondylitis: A disease manifestation in debate: evidences to know for the clinical rheumatologist. J Clin Rheumatol 2022;28(1):38-43.
13. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med 2009;361(12):496-509.
14. Kaeley GS, Eder L, Aydin SZ, et al. Dactylitis: A hallmark of psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum 2018;48(2):263-73.
15. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? Ann Rheum Dis 2005;64:188-90.
16. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum 2006;54:2665-73.
17. Tripolino C, Ciaffi J, Ruscitti P, et al. Hyperuricemia in psoriatic arthritis: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. Front Med (Lausanne) 2021;8:737573.
18. Widawski L, Fabacher T, Spielmann L, et al. Psoriatic arthritis with hyperuricemia: more peripheral, destructive, and challenging to treat. Clin Rheumatol 2022;41(5):1421-9.
19. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. Ann Rheum Dis 2020;79(6):700-712.
20. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol 2019;71(1):5-32.
21. Coates LC, Soriano ER, Corp N, et al.; GRAPPA Treatment Recommendations domain subcommittees. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. Nat Rev Rheumatol 2022 Jun 27:1—15.
22. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, Ассоциация ревматологов России. Псориатический артрит. Клинические рекомендации, 2021.
23. Моисеев С.В., Новиков П.И., Гуляеев С.В. и др. Анкилозирующий спондилит: подходы к диагностике и клиническая эффективность упадацитиниба. Клин фармакол тер 2021;30(4):62-70 [Moiseev S, Novikov P, Gulyaev S, et al. Ankylosing spondylitis: diagnostic challenges and efficacy of upadacitinib. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(4):62-70 (In Russ.)].
24. Pittam B, Gupta S, Harrison NL, et al. Prevalence of extra-articular manifestations in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology (Oxford) 2020;59:2199-206.
25. McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, et al. Trial of upadacitinib and adalimumab for psoriatic arthritis. N Engl J Med 2021;384:1227-39.
26. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. Ann Rheum Dis 2021;80:312-20.
27. Mease PJ, Lertratanakul A, Papp KA, et al. Upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and inadequate response to biologics: 56-week data from the randomized controlled phase 3 SELECT-PsA 2 Study. Rheumatol Ther 2021;8(2):903-919.
28. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, et al. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a randomized, controlled phase III trial. Arthritis Rheumatol 2019;71(7):1112-24.
29. van der Heijde D, Baraliakos X, Sieper J, et al. Efficacy and safety of upadacitinib for active ankylosing spondylitis refractory to biological therapy: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Ann Rheum Dis 2022 Jul 4:annrheumdis-2022-222608.
30. Deodhar A, Ranza R, Ganz F, et al.Efficacy and safety of upadacitinib in patients with psoriatic arthritis and axial involvement. Arthritis Rheumatol 2020; 2 (suppl 10). https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-upadacitinib-in-patients-with-psoriatic-arthritis-and-axial-involvement/. Accessed September 13, 2022.
31. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, et al. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol 2019;71(2):258-70.
32. Новиков П.И., Шевцова Т.П., Щеголева Е.М., Моисеев С.В. Ингибиторы янус-киназ: фармакологические свойства и сравнительные клиническая эффективность и безопасность. Клин фармакол тер 2021;30(1):51-60 [Novikov P, Shevtsova T, Shchegoleva E, Moiseev S. JAK-inhibitors: pharmacological properties and comparative clinical efficacy and safety. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2021;30(1):51-60 (In Russ.)].
33. Burmester GR, Winthrop K, Blanco R, et al. Safety profile of upadacitinib up to 3 years in psoriatic arthritis: an integrated analysis of two pivotal phase 3 trials. Rheumatol Ther 2022;9:521-39.
34. Direct Healthcare Professional Communication. XELJANZ (tofacitinib): increased risk of venous thromboembolism and increased risk of serious and fatal infections. 7th February 2020.
35. Yates M, Mootoo A, Adas M, et al. Venous thromboembolism risk with JAK inhibitors: a meta-analysis. Arthritis Rheumatol 2021;73(5):779-88.
36. Nash P, Kerschbaumer A, DÞrner T, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. Ann Rheum Dis 2021;80(1):71-87.

Efficacy and safety of upadacitinib in psoriatic arthritis

P. Novikov[1], N. Bulanov[1], S. Gulyaev[1], E. Grunina[2], O. Poldina[3], E. Kuznetsova[1], T. Shevtsova[1], S. Moiseev[1]

[1]Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, [2]Department of Endocrine and Internal Diseases, Privolzhskiy Research Medical University, [3]Diagnostic Center, Nizhny Novgorod, Russia

Psoratic arthritis (PsA) is a common disorder affecting every fifth patient with psoriasis. Typical clinical manifestations of PsA include asymmetric mono/oligoathritis or polyarthritis, spondyloarthritis, enthesitis and dactylitis. More rarely PsA is associated with uveitis and inflammatory bowel disease. Upadacitinib is a selective JAK-kinase inhibitor approved for treatment of PsA. Its efficacy and favorable safety profile in PsA patients were established in two randomized placebo-controlled phase 3 clinical trials (SELECT-PsA 1 and 2). In both studies, upadacitinib was significantly more effective than placebo and improved activity of PsA, psoriatic lesions, enthesitis and dactylitis. Moreover, upadacitinib is approved for treatment of axial spondylitis and, therefore, can be used in patients with any manifestations of PsA. The authors present clinical cases of PsA and discuss indications for upadacitinib administration in such patients.

Key words. *Psoriasis, psoriatic arthritis, JAK-kinase inhibitors, upadacitinib.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: P.Novikov. Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. novikov-pavel@mail.ru

To cite: Novikov P, Bulanov N, Gulyaev S, et al. Efficacy and safety of upadacitinub in psoriatic arthritis. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(3):38-46 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-38-46.

Оказание фармацевтической помощи посетителям аптек с головной болью: систематизированный обзор зарубежных исследований

О.В. Решетько, А.И. Гришин

ФГБОУ ВО "Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского" Минздрава России, Саратов

Для корреспонденции: О.В. Решетько. 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112. reshetko@ya.ru

Для цитирования: Решетько О.В., Гришин А.И. Оказание фармацевтической помощи посетителям аптек с головной болью: систематизированный обзор зарубежных исследований. Клин фармакол тер 2022;31(3):47-52 [Reshetko OV, Grishin AI. Pharmaceutical care for patients with headache: a systematic review of clinical studies. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(3):47-52 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-47-52.

В статье представлен обзор зарубежных исследований, в которых изучалась фармацевтическая помощь посетителям аптек, страдающим различными типами головной боли. В исследованиях используются различные методы — обучение фармацевтических специалистов, анкетирование пациентов и специалистов, интервью, использование специальных протоколов и алгоритмов по оказанию фармацевтической помощи, моделирование пациентов и другие.

Ключевые слова. *Головная боль, мигрень, фармацевтическая помощь, фармакоэпидемиология, исследования.*

Головная боль, или цефалгия, — широко распространенный болевой синдром в разных отделах головы с возможной иррадиацией в область шеи. По данным Всемирной организации здравоохранения, как минимум половина взрослого населения планеты хотя бы один раз за год испытывает головную боль [1,2]. При этом многие люди не придают ей особого значения и не посещают врача. Ежедневно фармацевтические работники сталкиваются с просьбами посетителей порекомендовать препарат от головной боли, а от рациональности данных рекомендаций будет зависеть качество фармацевтической помощи.

Понятие "фармацевтическая помощь" на сегодняшний день имеет многогранную структуру и несколько определений. Н.Б. Дремова и соавт. рассматривают фармацевтическую помощь как "*систему обеспечения лекарственного лечения..., при которой предусматривается взаимодействие провизора-пациента-врача и их ответственность за состояние здоровья пациента*" [3,4]. Таким образом, фармацевтическая помощь в аспекте взаимодействия пациента с фармацевтическим работником предполагает повышение значимости участия последних в терапии, т.н. фармацевтическое вмешательство, концентрацию профессиональной деятельности специалиста на конкретном пациенте, ведение "истории" отпущенных ему препаратов, регистрацию и информирование лечащего врача пациента о результатах терапии.

Целью систематизированного обзора был анализ зарубежных исследований, в которых изучалась фармацевтическая помощь посетителям аптек, страдающим различными типами головной боли.

Материал и методы

В данный обзор были включены статьи, имеющие открытый полнотекстовый доступ. Поиск статей осуществлялся в поисковой системе PubMed (MEDLINE), в качестве ключевых слов использовали различные варианты комбинаций терминов *headache, migraine, pharmaceutical care, PC, pharmacy, pharmacist, analgesics, pharmacoepidemiological, pharmacoepidemiology*. По результатам поиска по ключевым словам суммарно было выдано нескольких тысяч результатов. Ранжирование результатов поиска осуществлялось автоматически по критерию "лучшего совпадения".

По каждому запросу было просмотрено 50 первых (наиболее релевантных) результатов поиска. Всего по всем комбинациям запросов было просмотрено 500 результатов. Аннотации и названия статей переводились автоматически, а статьи, подходящие к теме

ТАБЛИЦА 1. Исследования, в которых изучалась фармацевтическая помощь пациентам с цефалгиями

№	Направление	Год	Название	Основные результаты и заключения
1	Вовлечение фармацевтов в диагностику и лечение	2008	Разработка и валидация аптечного опросника по мигрени для оценки пригодности для лечения триптанами	Фармацевты реже, чем врачи, принимали решение о назначении триптанов. Допущена возможность перевода некоторых триптанов в категорию безрецептурных препаратов.
2	Вовлечение фармацевтов в диагностику и лечение	2008	Фармацевтическая помощь пациентам с мигренью и головной болью: рандомизированное вмешательство	Было отмечено статистически значимое улучшение психического здоровья и самоэффективности у пациентов основной группы. Подтверждена роль обучения фармацевтов, расширенных консультаций и детального общения с пациентом.
3	Вовлечение фармацевтов в диагностику и лечение	2009	Разработка протоколов для рекомендаций по лечению головной боли и болей в спине в аптеках Мальты	Фармацевты мало вовлечены в процесс оказания фармацевтической помощи и консультирования посетителей, особенно приобретающих конкретный препарат. Наибольшее взаимодействие выявлено в случае пациентов с симптомами.
4	Вовлечение фармацевтов в диагностику и лечение	2017	Аптеки как эпидемиологические “стражи” головной боли: первый опыт в Италии	Среди людей, занимающихся самолечением приступов головной боли, отмечена высокая частота явной или вероятной мигрени, которая обычно остается недиагностированной.
5	Вовлечение фармацевтов в диагностику и лечение	2017	Самолечение при мигрени: общенациональное перекрестное исследование в Италии	Консультации фармацевтов и направление пациента к врачу могут помочь предотвратить возникновение хронической мигрени и головной боли, связанной со злоупотреблением лекарствами.
6	Потребление анальгетиков/самолечение	2016	Лечение головной боли в аптеках	Выявлен высокий процент пациентов, занимающихся самолечением. Фармацевты должны оказывать определенную помощь пациентам.
7	Потребление анальгетиков/самолечение	2012	Самолечение регулярной головной боли: опрос, проведенный в аптеках	Установлены недостаточные частота диагностики мигрени и использование средств ее профилактики, а также высокая распространенность злоупотребления лекарственными средствами среди пациентов, занимающихся самолечением регулярной головной боли. Фармацевты занимают стратегическую позицию в консультировании таких пациентов.
8	Потребление анальгетиков/самолечение	2014	Приступы мигрени в аптеке: опрос в Пьемонте, Италия	Объем информации, предоставляемой пациентам с головной болью врачами и фармацевтическими работниками, должен быть увеличен, чтоб противостоять тенденции к самолечению, а также предотвратить возможное развитие лекарственно-индуцированных головных болей.
9	Методология симулированного пациента	2012	Использование методологии моделирования пациента для оценки рекомендаций пациентам с головной болью	Фармацевты запрашивали и предоставляли больше информации пациентам, которые просили рекомендовать им препарат для лечения головной боли. В остальных случаях консультации были малоинформативными.
10	Исследование с использованием методологии симулированного пациента	2013	Лечение мигрени в аптеках в Таиланде	Большинство сотрудников аптек не имеют достаточных знаний о лечении мигрени. Необоснованно рекомендовались профилактические препараты для купирования приступов мигрени. Был сделан вывод о необходимости разработать программу образовательных мероприятий для сотрудников аптек.
11	Исследование с использованием методологии симулированного пациента	2010	Оценка навыков консультирования фармацевтов по вопросам лечения головной боли с использованием имитационного подхода к пациенту: пилотное исследование	Навыки консультирования фармацевтов и рекомендации, предоставленные фармацевтами моделируемому пациенту, были недостаточными для удовлетворительного лечения головной боли, а консультации были малоинформативными. Необходимо разработать меры по повышению квалификации фармацевтов.
12	Исследование с использованием методологии симулированного пациента	2018	Оценка профессиональных знаний и навыков консультирования фармацевтов в области лечения головной боли: перекрестное исследование, основанное на моделируемом пациенте	Фармацевты в аптеках продемонстрировали очень плохие и неадекватные навыки управления головной болью. Для сокращения пробелов в знаниях и навыках необходимо обеспечить непрерывное клиническое обучение и образовательные мероприятия.

исследования, переводились полностью для оценки их соответствия. Включали статьи, в которых рассматривались то или иное вмешательство фармацевтических работников в терапию пациентов с головными болями (не с какими-либо другими); анализ потребления пациентами анальгетиков и проблема ответственного самолечения (в целях купирования приступа именно головной боли); особенности рекомендаций фармацевтов и провизоров, в том числе “симулированным” пациентам с цефалгиями.

Таким образом, было отобрано 7 статей. В дальнейшем анализировали похожие по тематике на отобранную публикацию статьи, рекомендуемые системой PubMed. Было просмотрено по 20 похожих публикаций к каждой отобранной статье (суммарно 160). По тем же критериям было отобрано еще 5 статей. По результатам

поиска и отбора материала в обзор литературы было включено 12 статей (табл. 1) [5-16].

Вовлечение фармацевтов в процесс диагностики и терапии (фармацевтическое вмешательство)

Зарубежные исследования, изучающие вопрос оказания фармацевтической помощи пациентам с цефалгиями, рассматривают значимость вовлечения фармацевтов в процессы диагностики и лечения, а также их знания и рациональность рекомендаций. В одном из исследований оценивали возможность участия фармацевтических работников в диагностике мигрени и назначении триптанов. Данное многоцентровое исследование было проведено в 2008 году в Великобритании, Германии и Австралии. Для работников аптек был разработан специальный опросник (опросник по мигрени, MQ, Migraine Questionnaire) в качестве руководства для оценки необходимости в применении триптанов. Также специалистам была предоставлена информация о мигрени и ее лечении. Задача состояла в том, чтобы оценить рациональность рекомендации фармацевтами триптанов. В исследовании приняли участие 1353 пациента с мигренью или предположительной мигренью, которые обращались к фармацевту (MQ), а затем к врачу (эталонная оценка). Исследование показало, что фармацевты принимали решение о необходимости применения триптанов реже (48,8%), чем врачи (76,8%). Эта разница в основном была связана с навыками диагностики цефалгии, а также большей осторожностью фармацевтических работников в оценке сердечно-сосудистых противопоказаний и сердечного риска. Были сделаны выводы о возможности перевода некоторых триптанов в категорию безрецептурных препаратов [5].

Фармацевтическая помощь подразумевает расширенное взаимодействие фармацевта с пациентом (фиксирование информации о назначенном лечении, сбор данных и т.д.). Значение такого взаимодействия изучалось в исследовании, которое проводилось в 2008 году в Германии. 410 пациентов, жаловавшихся на головную боль, были случайным образом распределены на две группы: 209 из них получали стандартную консультацию, а 201 – “расширенную”. Последнюю оказывали обученные фармацевты в специально отведенных помещениях. Опрос пациентов на первом этапе включал в себя вопросы диагностического характера (переживание головных болей, их частота, постоянство, продолжительность); аспекты терапии (контакты с врачом, представления о лечении); самоэффективность; качество жизни; знания о головных болях. На этапе вмешательства фиксировали количество консультаций, демографические показатели пациента, историю болезни, питание, аллергические реакции, характеристики головной боли, лекарственные средства, которые применялись ранее, и сопутствующую терапию. Через 4 месяца у пациентов обеих групп оценивали самоэффективность, качество жизни и изменения продолжительности, частоты и интенсивности головной боли. Пациентов в группе вмешательства также спрашивали о предоставленной фармацевтической помощи и объективных результатах, а также субъективной оценке их взаимодействия с фармацевтом. Качество жизни определяли с помощью опросника SF-36, включающего 9 разных аспектов качества жизни. Самоэффективность рассматривалась в качестве индивидуальной характеристики и определялась путем тестирования, включающего набор вопросов, которые охватывали достижение пациентом своих целей, целенаправленность действий, умение справляться с головной болью, субъективное восприятие головной боли и уверенность в том, что пациент сможет справиться с ней. В основной группе было отмечено статистически значимое улучшение психического здоровья и самоэффективности. Большинство участников описали вмешательство как полезное и эффективное, а 90% сообщили, что они рекомендовали бы фармацевтическую помощь другим пациентам с головной болью. При этом интенсивность боли и количество дней с головной болью уменьшились в обеих группах. Таким образом, исследование подтвердило пользу не только обучения фармацевтов, но и роль расширенных консультаций и детального общения с пациентом [6].

Исследование, проведенное на Мальте в 2009 году, также предполагало оценку вовлеченности фармацевтов в оказание помощи пациентам с болью. Были разработаны специальные алгоритмы-протоколы, согласно которым фармацевты должны были вести диалог с посетителем, жалующимся на боль в спине или головную боль. Все случаи были разделены на три категории: запрос конкретного препарата, наличие рецепта и описание симптомов. Всего было оценено 212 вмешательств фармацевта за 182 часа наблюдения в 10 аптеках. Фармацевты фиксировали каждый случай, а посетители документировали следование фармацевта протоколу. Путем сравнения расхождений между двумя наборами данных было рассчитано соблюдение фармацевтом протокола в каждом случае. 90 (42%) посетителей обратились в аптеку с жалобами на боль, 63 (30%) – имели рецепт, а 59 (28%) – попросили отпустить им конкретный препарат без рецепта. Степень выполнения рекомендаций фармацевтами в этих трех случаях составила в среднем 57%, 55% и 41%, соответственно, а среди 109 случаев головной боли – в среднем 52%. Более половины пациентов (n=57) с головной болью составила посетители, которые описывали фармацевтам свои жалобы. Наиболее часто отпускаемыми препаратами были парацетамол, ибупрофен и комбинированные препараты, содержащие парацетамол, ибупрофен, аспирин и кофеин, а также антигистаминные средства и деконгестанты. Таким образом, степень выполнения протокола фармацевтом была выше всего, если пациент обращался к нему за консультацией. В целом полученные результаты свидетельствуют о низкой вовлеченности фармацевтических работников в процесс оказания фармацевтической помощи и консультирования посетителей, особенно приобретающих конкретный продукт [7].

Вовлечение фармацевтов в оказание помощи пациентам и проблема самолечения изучались в итальянском исследовании, проведенном в 2017 г. Авторы проводили перекрестные очные интервью фармацевтических работников и посетителей аптек с головными болями с использованием анкет, состоящих из двух частей, которые касались социально-экономического статуса и клинических характеристик головной боли. Оценивали распределение головных болей на мигренозные и немигренозные и злоупотребление препаратами среди пациентов, которые приобретали их в аптеках для самолечения. Изучали также связь мигрени с социально-демографическими и клиническими показателями. Отдельно рассматривали итоги обучения фармацевтических работников и организационные аспекты. Был проведен специальный учебный курс для фармацентов на онлайн-платформе, чтобы гарантировать стандартизированную процедуру сбора данных. Тренинг состоял из аудиофайла и слайдов. После завершения каждого раздела обучения фармацевт должен был правильно ответить на три вопроса. Созданная база данных позволяла определить местоположение аптеки в Италии [8]. Обученные фармацевтические работники (610 человек) собрали 4424 правильно составленных анкеты. Фармацевты проводили опрос по 14 пунктам среди пациентов, обратившихся в аптеку с просьбой порекомендовать препарат для самостоятельного приема при приступе головной боли. Определенную, вероятную или маловероятную мигрень и другие головные боли определяли с помощью теста ID Migrain. Доля определенной мигрени среди изученных случаев головной боли составила 40%. Она была значительно выше среди женщин и менее образованных людей. Около половины всех пациентов с головной болью и треть пациентов с мигренью не считали свое состояние болезнью и не обращались к врачу. Таким образом, исследование показало высокую частоту недиагностированной мигрени среди пациентов, занимающихся самолечением головной боли. Консультация фармацевта в таких случаях имеет важное значение, так как направление пациента к врачу общей практики или в специализированный центр головной боли может предотвратить развитие хронической мигрени и головной боли, связанной со злоупотреблением анальгетиками [9].

Исследования потребления анальгетиков посетителями аптек

Многие пациенты с головной болью занимаются самолечением и приобретают безрецептурные анальгетики. Практически ничего не известно об их симптомах, диагнозе головной боли и предпочтительном лечении.

Проблема потребления анальгетиков была целью исследования, проведенного в Ирландии. Посетителям аптек, обращавшихся в аптеку с жалобами на головную боль, предлагали заполнить анкету (n=1023). Согласно описанным симптомам, у 32,0% респондентов наблюдались приступы мигрени, у 15,2% – приступы вероятной мигрени, у 30,3% – головная боль напряжения, у 10,7% – хроническая ежедневная головная боль. 43,1% респондентов предпочитали пользоваться кодеин-содержащими препаратами. Триптаны ранее назначали лишь 23,8% респондентов. Препараты этой группы были более эффективными у пациентов, которым они были рекомендованы, чем у респондентов, которые приобретали триптаны для самолечения. У 11,8% опрошенных было выявлено чрезмерное потребление анальгетиков [10].

Похожее исследование было проведено в Бельгии. Посетителей аптек, покупавших анальгетики, спрашивали о том, приобретают ли они препарат для лечения головной боли. В случае положительного ответа им предлагали принять участие в исследовании и заполнить несколько анкет для оценки используемых препаратов и диагноза, установленного врачом (n=1205). Наиболее часто применяемыми препаратами от острой головной боли были парацетамол (62%), нестероидные противовоспалительные препараты (39%) и комбинированные анальгетики (36%). Только 12% пациентов с диагнозом мигрень использовали профилактические препараты для ее лечения, только 25% – принимали триптаны. Около 24% респондентов злоупотребляли комбинированными анальгетиками, столько же – обычными анальгетиками [11].

Основываясь на результатах этих исследований, должны быть сформулированы рекомендации по анализу жалоб на головную боль в аптеке, поскольку именно фармацевты могут улучшить диагностику мигрени и играть важную роль в профилактике и раннем выявлении чрезмерного употребления лекарств и последующего возникновения хронической головной боли на фоне приема анальгетиков. Кроме того, пациенты с мигренью, которые не испытывают достаточного облегчения боли при текущей терапии, должны быть направлены к врачу для получения других вариантов лечения [11].

Целью исследования, проведенного в Италии в 2014 году, было выявление пациентов с мигренью, занимающихся самолечением, включая анализ клинических характеристик таких больных и потребляемых препаратов. В исследование были включены 3065 пациентов, которые просили фармацевтов рекомендовать им препарат для купирования головной боли. Для определения типа головной боли (определенная мигрень, вероятная мигрень, маловероятная мигрень, другие головные боли) использовали ID Migraine Screener. Пациенты с вероятной мигренью принимали нестероидные противовоспалительные препараты чаще (60,7%), чем пациенты с определенной мигренью (44,7%). Напротив, последние пользовались триптанами и комбинированными препаратами чаще (42,9% и 13,8%, соответственно), чем пациенты с вероятной мигренью (23,7% и 8,7%). В целом 29,2% респондентов сообщили, что не обращались к врачу по поводу головной боли. Авторы исследования сделали вывод, что объем информации, предоставляемой пациентам с головной болью врачами и фармацевтическими работниками, должен быть увеличен, чтобы противостоять тенденции к самолечению,

а также предотвратить возможное развитие лекарственно-индуцированных головных болей [12].

Исследования с симулированными пациентами

Качество консультаций фармацевтами может оцениваться с помощью метода симулированного пациента. Такие исследования предполагают сбор данных человеком, который имитирует пациента, придя в аптеку и действуя по определенному сценарию или легенде.

Подобное исследование было проведено в 2012 году в Словении. Авторы изучали три сценария: 1) пациент целенаправленно хочет приобрести парацетамол, 2) пациент хочет приобрести какой-либо препарат от головной боли, 3) пациент, ежедневно выпивающий 1-2 бокала вина, жалуется на головную боль в течение более двух недель, на протяжении 14 дней принимает парацетамол и некоторые другие анальгетики и хочет приобрести парацетамол-содержащий препарат. В первом случае фармацевты редко задавали какие-либо вопросы пациентам, в то время как во втором случае они чаще пытались получить дополнительную информацию (для кого приобретается анальгетик, опыт приема анальгетических препаратов). Предоставляемая информация обычно касалась дозировки и нежелательных эффектов. В третьем случае фармацевты чаще спрашивали, для кого приобретается препарат, а информация о гепатотоксичности парацетамола при взаимодействии с алкоголем была представлена в 4 из 17 аптек. В первом и третьем случаях фармацевты не давали спонтанных консультаций. В сценарии с пациентом, который хотел приобрести какой-нибудь препарат от головной боли, фармацевты запросили и предоставили больше информации, чем в случае прямого запроса на препарат. Предоставление информации было основной целью консультации. Сценарий, основанный на симптомах, инициировал дополнительные вопросы со стороны фармацевта, поскольку пациенту нужно было фактически описать симптомы, а не просто попросить конкретный препарат. Фармацевтические работники могут предположить, что пациенты, запрашивающие конкретное лекарство, знают, как его использовать, поэтому могут не считать нужным задавать лишние вопросы и давать советы, опасаясь негативной реакции пациента. Результаты малоинформативной консультации по первому и третьему сценарию могут быть связаны с нехваткой времени, кадров, концентрацией на определенном препарате, а не на пациенте. [13].

Исследование с применением метода симулированного пациента проведено в 2013 году в Таиланде в 142 аптеках, отобранных случайным образом. “Пациенты” посещали аптеку дважды с интервалом не менее одного месяца. Оценивали поведение фармацевтов при наличии у пациента мигрени легкой и средней степени тяжести. При легкой мигрени фармацевтические работники задали дополнительные вопросы реже, чем при среднетяжелой. При легких приступах они обоснованно рекомендовали нестероидные противовоспалительные препараты, а при средне-тяжелых – эрготамин-содержащие препараты. Необоснованно рекомендовались профилактические препараты для купирования приступов мигрени, особенно средне-тяжелых. Был сделан вывод о необходимости разработать программу образовательных мероприятий (как на уровне учебных заведений, так и после их окончания), чтобы улучшить знания и практические навыки сотрудников аптек по терапии мигрени. [14].

В исследовании, проведенном в Бразилии в 2010 году, оценивали особенности консультирования пациентов с головными болями. В исследовании приняли участие 24 фармацевта, к которым обращалась 20-летняя пациентка, жалующаяся на головные боли примерно два раза в неделю, страдающая от бессонницы и принимающая парацетамол. Пацентка отвечала только на те вопросы, которые ей задавал фармацевт, и не предоставляла информацию спонтанно. Большинство фармацевтов предоставили информацию без уточняющих вопросов и рекомендовали прием анальгетиков. Половина из них спрашивали о симптомах. Основными темами в смоделированных диалогах были противопоказания (70,8%), показания (41,6%) и сроки приема лекарств (33,3%). Ни один из фармацевтов не рекомендовал немедикаментозные варианты лечения. Это исследование показало, что навыки фармацевтов и предоставленная информация были недостаточными для адекватного лечения головной боли [15].

В исследовании, проведенном в 2018 году в Эфиопии, на первом этапе аптеки посещали симулированные пациенты, на втором – опрашивали фармацевтических работников, к которым они обращались. Почти все фармацевты (95%) выдавали лекарства псевдопациенту, который уже принимал парацетамол, в то время как только 5% фармацевтов предложили клиенту обратиться к врачу, чтобы определить причину головной боли. Более половины фармацевтов (58,3%) предоставили информацию, когда ее потребовал псевдопациент. Перед отпуском препарата в основном уточнялись продолжительность головной боли (73,3%), а также другие симптомы (45,0%). После выбора препарата в рамках консультации фармацевты чаще указывали кратность дозирования (86,7%), показания (60,0%) и лекарственную форму (35,0%). Противопоказания, лекарственное взаимодействие, нежелательные и аллергические реакции, приверженность к лечению и безопасное хранение препаратов не обсуждались. Фармацевтические работники обычно рекомендовали парацетамол (78,4%), ибупрофен (45,0%) и диклофенак (41,5%), а основными критериями при выборе препаратов были эффективность (61,7%) и стоимость (21,7%). Консультация оценивалось симулированными пациентами по 5-балльной шкале, а средняя оценка составила 2,14. В дальнейшем были опрошены фармацевты, к которым обращался симулированный пациент. Основными препятствиями для консультации фармацевтами были названы отсутствие интереса пациентов к профессиональной консультации (41,2%) и отсутствие

актуальной медицинской информации о препаратах (31,4%). Исследование показало, что фармацевты в основном уделяют внимание продаже лекарственных средств, а не консультированию пациентов, поскольку для этого требуются дополнительные профессиональные навыки и знания [16].

Все исследования с использованием метода симулированного пациента свидетельствуют о необходимости большего взаимодействия фармацевтов с пациентами, в том числе посетителями аптек, которые хотят приобрести определенный препарат или просят рекомендовать им лекарственное средств для уменьшения имеющихся симптомов.

Заключение

Таким образом, зарубежные исследования показывают значимую роль сотрудников аптек в оказании фармацевтической помощи пациентам с головной болью. В частности, подчеркивается важность и необходимость обучения фармацевтического персонала, использования специальных протоколов и алгоритмов консультирования. При этом необходимо уделять внимание не только пациентам, которые обращаются за помощью к фармацевтам, но и посетителям аптек, которые просят отпустить им определенные препараты. Более детальное и углубленное консультирование по специальным алгоритмам и дополнительное обучение специалистов может способствовать диагностике вероятной мигрени или злоупотребления анальгетиками еще на этапе посещения пациентом аптеки, а также рациональному выбору лекарственного препарата.

Конфликт интересов: нет.

1. Осипова В.В. Первичные головные боли: диагностика и лечение. Методические рекомендации. 2017, 7 с. https://painrussia.ru/news/Перв%20ГБ_ДЗМ_2017.pdf
2. who.int. Информационный бюллетень Всемирной Организации Здравоохранения “Головные боли”, 2016 [доступ от 14.03.2021]. https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders.
3. Дрёмова Н.Б., Овод А.И., Коржавых Э.А. Основы фармацевтической помощи в здравоохранении, Курск; 2009.
4. Дремова Н.Б., Коржавых Э.А., Литвинова Т.М. Фармацевтическая помощь: термин и понятие. Фармация 2005;2:37-45. [Dryomova NB, Korzhavyh EA, Litvinova TM. Pharmaceutic care: term and concept. Farmaciya 2005;2:37-45 (In Russ)].
5. Diener HC, Dowson A, Whicker S. et al. Development and validation of a pharmacy migraine questionnaire to assess suitability for treatment with a triptan. J Headache Pain 2008;9(6):359-65.
6. Hoffmann W, Herzog B, MЯhlig S, et al. Pharmaceutical care for migraine and headache patients: a community-based, randomized intervention Pharmacother 2008;42(12):1804-13.
7. Vella E, Azzopardi L, Zarb-Adami, et al. Development of protocols for the provision of headache and back-pain treatments in Maltese community pharmacies. Int J Pharm Pract. 2009;17(5):269-74.
8. Brusa P, Parente M, Allais G, et al. Community pharmacies as epidemiological sentinels of headache: first experience in Italy. Neurol Sci 2017;38(1):15-20.
9. Brusa P, Allais G, Scarinzi C, et al. Self-medication for migraine: A nationwide cross-sectional study in Italy. PLoS One 2019;14(1):1-11.
10. O'Sullivan EM, Sweeney B, Mitten E, et al. Headache management in community pharmacies. Ir Med J 2016;109(3):373.
11. Mehuys E, Paemeleire K, Van Hees T, et al. Self-medication of regular headache: a community pharmacy-based survey. Eur J Neurol 2012;19(8):1093-9.
12. Brusa P, Allais G, Bussone G, et al. Migraine attacks in the pharmacy: a survey in Piedmont, Italy. Neurol Sci 2014;35(1):5-9.
13. Horvat N, Koder M, Kos M. Using the simulated patient methodology to assess paracetamol-related counseling for headache. PLoS One 2012;7(12):1-9.
14. Saengcharoen W, Lerkiatbundit S. Migraine management in community pharmacies: practice patterns and knowledge of pharmacy personnel in Thailand. Headache 2013;53(9):1451-63.
15. Santos AP, Mesquita AR, Oliveira KS, et al. Assessment of community pharmacists' counseling skills on headache management by using the simulated patient approach: a pilot study. Pharm Pract 2013;11(1):3-7.
16. Netere AK, Erku DA, Sendekie AK, et al. Assessment of community pharmacy professionals' knowledge and counseling skills achievement towards headache management: a cross-sectional and simulated-client based mixed study. J Headache Pain 2018;19(1):96.

Pharmaceutical care for patients with headache: a systematic review of clinical studies

O.V. Reshetko, A.I. Grishin

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, Saratov, Russia

The article presents an overview of studies of pharmaceutical care for patients with different types of headache. Various methods were used, including education of pharmacists, questionnaires for patients and specialists, interviews, the use of special protocols and algorithms for providing pharmaceutical care, patient modelling.

Keywords. *Headache, migraine, pharmaceutical care, pharmacoepidemiology, research.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: O.V. Reshetko. Bolshaya Kazachya, 112, Saratov, 410012, Russia. reshetko@ya.ru.

To cite: Reshetko OV, Grishin AI. Pharmaceutical care for patients with headache: a systematic review of clinical studies. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(3):47-52 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-47-52.

Ингибиторы НГЛТ-2 при хронической болезни почек: современное состояние проблемы

И.С. Сабиров[1], И.Т. Муркамилов[1,2], В.В. Фомин[3], Ж.А. Муркамилова[1], А.И. Сабирова[1]

[1]Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызстан, [2]Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан, [3]Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Для корреспонденции: И.Т. Муркамилов. 720000, Киргизская Республика, г. Бишкек, Киевская ул., 44. murkamilov.i@mail.ru.

Для цитирования: Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. и др. Ингибиторы НГЛТ-2 при хронической болезни почек: современное состояние проблемы. Клин фармакол тер 2022;31(3):53-58 [Sabirov IS, Murkamilov IT, Fomin VV, et al. SGLT-2 inhibitors in chronic kidney disease: state of the art. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022; 31(3): 53-58 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-53-58.

Одной из актуальных проблем современной медицины является профилактика прогрессирования заболевания почек и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). С этой целью наиболее широко применяют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II, однако дальнейшие перспективы в снижении заболеваемости и смертности в этой популяции связывают с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2), или глифлозинами. Хотя первоначально препараты этой группы разрабатывались для лечения сахарного диабета 2 типа, результаты рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали их кардио- и нефропротективные свойства, в том числе у пациентов, не страдающих сахарным диабетом, что заставило пересмотреть показания к назначению глифлозинов в клинической практике. Тем не менее, ингибиторы НГЛТ-2 недостаточно широко используются нефрологами и кардиологами. Это не является неожиданным, так как до внедрения новых методов лечения в практику проходит много лет из-за множества препятствий, в том числе отсутствия необходимых знаний, беспокойство по поводу побочных эффектов, стоимости и “клинической инерции”. В обзорной статье представлены данные научных исследований, в которых изучались нефропротективные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 и их механизмы.

Ключевые слова. *Хроническая болезнь почек, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2), механизмы нефропротекции.*

Хроническая болезнь почек (ХБП) – общемедицинская проблема, имеющая значительные социально-экономические последствия, связанные с ее широкой распространенностью в популяции (10–15% населения), утратой трудоспособности и смертностью вследствие развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) и сердечно-сосудистых осложнений, риск которых у пациентов с нарушенной функцией почек возрастает в десятки раз [1-5]. Результаты Фрамингемского исследования свидетельствуют о том, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у больных со сниженной функцией почек на 64% выше, чем у лиц с сохранной функцией почек. Выявлена независимая обратная связь между снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м^2 и увеличением риска смерти, сердечно-сосудистых осложнений и госпитализации [6]. Высокая распространенность нарушения функции почек и установленное неблагоприятное прогностическое значение сниженной СКФ и альбуминурии сделали необходимым разработку единых подходов к ведению пациентов с ХБП [7].

Опасность ХБП определяется длительным отсутствием симптомов, в связи с чем диагноз нередко устанавливают поздно, когда возможности нефропротективной терапии могут оказаться исчерпанными. В структуре причин ХБП преобладают вторичные нефропатии, обусловленные, например, артериальной гипертонией и сахарным диабетом, поэтому такие пациенты, особенно пожилого возраста, не обращаются к нефрологам, а случаи ХБП как вторичного заболевания практически не учитываются официальной статистикой [8-12]. Тяжелое поражение почек, в том числе необратимое, может развиться и при COVID-19 [13,14].

Хотя ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) остаются основными препаратами, используемыми для замедления прогрессирования заболевания почек и снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП, в последние годы появились сообщения о возможности применения ингибиторов натрий-

глюкозного котранспортера 2 (НГЛТ-2) для снижения заболеваемости и смертности в этой популяции [15-18].

Ингибиторы НГЛТ-2 и их роль в нефропротективной терапии

У человека с сохраненной СКФ и нормогликемией вся глюкоза, фильтруемая в проксимальных канальцах, реабсорбируется. Здоровые почки фильтруют в среднем 160 г/сут глюкозы (около 30% от суточного потребления энергии). Чтобы предотвратить потерю источника энергии с мочой, проксимальные канальцы интенсивно реабсорбируют отфильтрованную глюкозу (до 450 г/сут). Повышение концентрации глюкозы в плазме приводит к увеличению количества фильтрованной глюкозы до тех пор, пока не будет достигнут порог реабсорбции (в норме для значений гликемии около 180–215 мг/дл), после чего появляется глюкозурия [19]. Благодаря этому механизму почка выступает в роли предохранительного клапни и предотвращает нарастание гипергликемии, пока поддерживается клубочковая фильтрация.

Среди всех рецепторов НГЛТ, которые участвуют в процессе транспорта глюкозы, лучше всего изучены подтипы 1 и 2. Рецепторы 1 подтипа в наибольшем количестве содержатся в клетках миокарда, в то время как рецепторы 2 подтипа не обнаружены в кардиомиоцитах и находятся преимущественно в проксимальных извитых канальцах почек [20]. Реабсорбция глюкозы осуществляется в основном в проксимальных канальцах за счет НГЛТ-2, а оставшаяся небольшая часть (около 10%) подвергается обратному всасыванию за счет белков НГЛТ-1, расположенных дистальнее. При отсутствии или ингибировании НГЛТ-2 способность почек к реабсорбции глюкозы снижается примерно до 80 г/сут (остаточная емкость НГЛТ-1), т.е. предохранительный клапан открывается при более низком пороге. НГЛТ-2 представляет собой высокопроизводительный низкоаффинный транспортер, расположенный в первом сегменте проксимальных канальцев и отвечающий за реабсорбцию около 90% отфильтрованной глюкозы. Кроме того, этот белок переносит натрий вместе с глюкозой в клетки против градиента концентрации [21]. Остаточная глюкоза реабсорбируется высокоаффинным низкопроизводительным транспортером НГЛТ-1 в дистальном сегменте проксимальных канальцев [22].

Ингибиторы НГЛТ-2 (глифлозины) вызывают глюкозурию и улучшают гликемический контроль на всех стадиях сахарного диабета 2 типа (СД 2). Риск развития гипогликемии при их применении низкий, так как эти препараты не влияют на контррегуляторные механизмы, поддерживающие уровень гликемии, и перестают действовать, когда объем отфильтрованной глюкозы снижается менее 80 г/сут. Первоначально ингибиторы НГЛТ-2 разрабатывались как сахароснижающие препараты, предназначенные для лечения пациентов с СД 2, однако в рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что они не только улучшают контроль гликемии у таких пациентов, но и снижают риск сердечно-сосудистых осложнений. Это позволило рекомендовать их более широкое применение у пациентов с СД 2, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, или имеющих несколько факторов риска их развития (рекомендация 1А) [23].

Гипогликемический эффект ингибиторов НГЛТ-2, в отличие от других противодиабетических средств, является инсулиннезависимым [19,24-26] и достигается за счет снижения способности почек к реабсорбции глюкозы (примерно на 50%) и увеличения ее экскреции с мочой [27-30]. Доклинические исследования свидетельствуют о том, что увеличение глюкозурии может быть не единственным механизмом снижения содержания глюкозы в плазме под действием ингибиторов НГЛТ-2. Например, они могут подавлять передачу сигналов глюкагона в печени за счет действия на его рецепторы [31]. Тем не менее, в основном сахароснижающий эффект ингибирования НГЛТ-2 отражает увеличение глюкозурии [32] и приводит к улучшению контроля гликемии и снижению содержания гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [33]. Ингибирование НГЛТ-2 в проксимальных канальцах, кроме глюкозурии, вызывает также умеренное увеличение натрийуреза, что может способствовать снижению АД, однако этот эффект относительно небольшой и преходящий [34]. Гипотензивное действие ингибиторов НГЛТ-2 может быть также связано со снижением массы тела и увеличением диуреза [34]. Для контроля гликемии ингибиторы НГЛТ-2 можно назначать в качестве монотерапии или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами [35].

Прямые сравнительные исследования глифлозинов не проводились [36]. НГЛТ-1 локализуется в эпителии тонкой кишки, а его подавление может привести к развитию диспепсических побочных эффектов, что определяет клиническое значение селективности действия препаратов этой группы на НГЛТ-2. К селективным препаратам относятся дапаглифлозин, эмпаглифлозин и эртуглифлозин, в то время как канаглифлозин и сотаглифлозин оказывают ингибирующее действие не только на НГЛТ-2, но и НГЛТ-1 [37]. К настоящему времени в разных странах 4 пероральных ингибитора НГЛТ-2 одобрены для применения в качестве монотерапии или в комбинации с метформином или ингибиторами дипептидилпептидазы-4 [38].

Недавно было показано, что лечение НГЛТ-2 оказывает благоприятное влияние на риск сердечно-сосудистых и почечных исходов у больных хронической сердечной недостаточностью независимо от наличия сахарного диабета [23,40]. У пациентов с ХБП количество глюкозы, проходящей через клубочки, изначально снижено. Вследствие этого применение НГЛТ-2 в указанной группе больных ранее не рекомендовалось. Тем не менее, вскоре было отмечено положительное влияние глифлозинов на исходы ХБП. Данные клинических исследований эмпаглифлозина указывают на отсутствие

необходимости коррекции дозы при снижении СКФ разной степени, однако величина глюкозурического эффекта обратно пропорциональна тяжести поражения почек [41]. Гипогликемическое действие НГЛТ-2 снижается по мере ухудшения функции почек, однако благоприятные эффекты ингибирования НГЛТ-2 на прогрессирование заболевания почек и сердечно-сосудистый риск сохраняются у пациентов с СД 2 и ХБП.

Первоначально почечные исходы в рандомизированных клинических исследованиях глифлозинов изучались в качестве вторичных конечных точек. Однако полученные положительные результаты послужили основанием для проведения специальных исследований с целью изучения нефропротективного действия ингибиторов НГЛТ-2. В исследованит CREDENCE были включены 4401 пациент с СД 2 и ХБП, которые получали канаглифлозин или плацебо на фоне оптимизированной стандартной терапии [42]. Лечение канаглифлозином привело к снижению риска почечных исходов (развитие терминальной стадии ХБП, удвоение сывороточного содержания креатинина или смерть от почечных причин) на 34% и сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инфаркта миокарда инсульта или сердечно-сосудистой смерти на 20% и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 39%. ХБП ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых исходов, поэтому важное значение имеет возможность применения глифлозинов с целью первичной профилактики, т.е. у больных со сниженной функцией почек, не страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [43,44]

Результаты исследования CREDENCE показали эффективность канаглифлозина в профилактике сердечно-сосудистых и почечных исходов у пациентов с СД 2 и ХБП как при наличии, так и отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Полученные данные обосновывают более широкое применение канаглифлозина у пациентов с СД 2, в том числе с уровнем с HbA_{1c} 6,5% и расчетной СКФ от 30 до 45 мл/мин/1,73 м^2.

По данным мета-анализа исследований DAPA-HF и EMPEROR-Reduced, в которых изучались дапаглифлозин и эмпаглифлозин, соответственно, лечение ингибиторами НГЛТ-2 привело к снижению риска госпитализации или смертности от сердечно-сосудистых причин у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса, страдавших и не страдавших СД 2 [45]. Среди 8474 пациентов, участвовавших в двух исследованиях, при лечении ингибиторами НГЛТ-2 риск смерти от всех причин снизился на 13% (относительный риск [ОР] 0,87, 95% доверительный интервал [ДИ] 0,77-0,98; p=0,018), а от сердечно-сосудистых причин − на 14% (0,86, 0,76−0,98; p=0,027). Кроме того, было выявлено снижение риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности или смерти от сердечно-сосудистых причин на 26% (0,74, 0,68-0,82; p<0,0001) и риска повторных госпитализаций по поводу сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти на 25% (0,75, 0,68−0,84; p<0,0001). Риск почечных исходов также снизился на 38% (0,62, 0,43-0,90; p=0,013) [45].

В исследование EMPA-REG OUTCOME были включены 7020 пациентов с СД 2, у которых имелись сердечно-сосудистые заболевания, а расчетная СКФ составляла ⩾30 мл/мин/1,73 м^2. Больным назначали эмпаглифлозин в дозе 10 или 25 мг/сут в дополнение к стандартному лечению. Лечение эмпаглифлозином привело к значительному снижению риска смерти от сердечно-сосудистых причин на 38% и госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 35%, а также снижению риска развития или прогрессирования ХБП (появление макроальбуминурии, двукратное увеличение уровня креатинина в сыворотке крови, начало заместительной почечной терапии или смерть от почечной недостаточности) на 39%. При применении эмпаглифлозина по сравнению с плацебо было отмечено снижение частоты удвоения сывороточного содержания креатинина (1,5% и 2,6%, соответственно; ОР 0,56), выявления экскреции белка с мочой (11,2% и 16,2%, ОР 0,62) и начала заместительной почечной терапии (0,3% и 0,6%; ОР 0,45) [46]. Снижение риска сердечно-сосудистых исходов при лечении эмпаглифлозином наблюдалась у пациентов, как с нормальной, так и сниженной (<60 мл/мин/1,73 м^2) СКФ [47]. По данным анализа post hoc, эффективность ингибитора НГЛТ-2 в профилактике сердечно-сосудистых осложнений и почечных исходов была сопоставимой во всех группах риска, выделенных в соответствии с рекомендациями KDIGO [48].

В исследовании DAPA-HF изучалась эффективность дапаглифлозина у 4742 пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка и расчетной СКФ ⩾30 мл/мин/1,73 м^2, у которых имелся или отсутствовал СД 2. Комбинированной первичной конечной точкой были смертность от сердечно-сосудистых причин или прогрессирование сердечной недостаточности, которую анализировали у пациентов с исходной расчетной СКФ <60 и ⩾60 мл/мин/1,73 м^2. Кроме того, оценивали частоту почечных исходов (стойкое снижение расчетной СКФ ⩾50%, развитие терминальной стадии хронической почечной недостаточности или смерть от почечных причин) и динамику расчетной СКФ. Риск развития первичной конечной точки достоверно снизился в обеих группах пациентов, выделенных в зависимости от исходной расчетной СКФ (отношение рисков и 95% ДИ составили 0,71, 0,59-0,86, и 0,77, 0,64-0,93, соответственно). Хотя риск развития почечных исходов статистически значимо не изменился при лечении дапаглифлозином (отношение рисков 0,71, 95% ДИ 0,44−1,16), тем не менее, темп снижения расчетной СКФ между 14-м и 720-м днями исследования при его применении (на 1,09 мл/мин/1,73 м^2 в год) был ниже, чем в группе плацебо (на 2,85 мл/мин/1,73 м^2 в год; p<0,001). Эффективность препарата не зависела от наличия СД 2. Таким образом, исходная функция почек

не влияла на эффективность дапаглифлозина в профилактике сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у больных сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. Кроме того, ингибитор НГЛТ-2 задерживал снижение расчетной СКФ, в том числе у пациентов без СД 2 [49].

В многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое, рандомизированное исследование DAPA-CKD, проведенное в 386 исследовательских центрах в 21 стране, были включены 4304 пациента с диабетической и недиабетической нефропатией, у которых отношение альбумин/креатинин в моче составляло 200–5000 мг/г, а расчетная СКФ – 25-75 мл/мин/1,73 м^2. Частота комбинированной первичной конечной точки (стойкое снижение расчетной СКФ ⩾50%, развитие терминальной стадии ХБП или смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин) в группах дапаглифлозина и плацебо составила 9,2% и 14,5%, соотственно (отношение рисков 0,61, 95% ДИ 0,51-0,72; p<0,001). Кроме того, лечение привело к снижению риска стойкого снижения расчетной СКФ ⩾50%, развития терминальной стадии ХБП или смерти от почечных причин на 44% (p<0,001), смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 29% (p=0,009) и смерти от любых причин на 31% (p=0,004). Эффективность дапаглифлозина у пациентов с ХБП не зависела от наличия СД 2, расчетной СКФ и отношения альбумин/креатинин мочи [50,51].

Эффективность канаглифлозина в профилактике сердечно-сосудистых и почечных исходов изучалась также в программе CANVAS, включавшей в себя два исследования в целом у 10142 пациентов с СД 2 и высоким сердечно-сосудистым риском (средний возраст 63,3 года). Первичным исходом была комбинация смерти от сердечно-сосудистых причин, нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта. Частота первичных исходов при лечении канаглифлозином была ниже, чем при приеме плацебо (26,9 и 31,5 на 1000 пациенто-лет, соответственно; отношение рисков 0,86, 95% ДИ 0,75-0,97; p<0,001). Канаглифлозин оказывал благоприятное влияние на прогрессирование альбуминурии (отношение рисков 0,73, 95% ДИ 0,67–0,79) и вызвал снижение риска стойкого снижения расчетной СКФ ⩾40%, необходимости в заместительной почечной терапии или смерти от почечных причин (отношение рисков 0,60, 95% ДИ 0,470). Нежелательные явления при лечении канаглифлозином соответствовали описанным ранее, за исключением повышенного риска ампутации преимущественно на уровне большого пальца стопы или плюсневой кости (6,3 и 3,4 на 1000 пациентов-лет в группах канаглифлозина и плацебо, соответственно) [52].

Таким образом, результаты исследований продемонстрировали нефропротективное действие ингибиторов НГЛТ-2 у пациентов с СД 2, сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка и недиабетическими нефропатиями.

Механизмы нефропротективного действия ингибиторов НГЛТ-2

Благоприятное влияние НГЛТ-2 на функцию почек предполагает участие нескольких механизмов. Глифлозины, снижая почечную реабсорбцию глюкозы и натрия в проксимальных канальцах почек, уменьшают гиперфильтрацию за счет увеличения доставки натрия к *macula densa* в дистальных канальцах нефрона, активирующей тубулогломерулярную обратную связь, что приводит к сужению артериол [53]. Сосудосуживающий эффект глифлозинов может отражать увеличение образования аденозина из аденотрифосфата. Снижение давления в почечных клубочках и клубочковой гиперфильтрации приводит уменьшению баротравмы и протеинурии, которые наблюдаются при диабетической нефропатии и сердечной недостаточности, и замедлению прогрессирования заболевания почек [54]. Снижение уровня глюкозы в крови при ингибировании НГЛТ-2 вызывает уменьшение глюкотоксичности в почках и других органах [53].

Хроническая гиперактивность симпатической нервной системы, характерная для многих сердечно-сосудистых заболеваний, может сопровождаться нарушением гомеостаза натрия и воды в почках. В свою очередь, повышенная реабсорбция глюкозы в почечных канальцах у пациентов с СД 2 способствует активации симпатической нервной системы. Соответственно, ингибирование НГЛТ-2 уменьшает дисбаланс вегетативной регуляции работы почек параллельно с подавлением активации центральных рефлекторных механизмов, способствующих развитию гиперсимпатикотонии. Лечение эмпаглифлозином приводило к снижению АД и объема плазмы, а также, что несколько неожиданно, к снижению частоты сердечных сокращений [55]. Последний эффект свидетельствует о подавлении активности симпатической нервной системы. Если НГЛТ-2, как и β-адреноблокаторы, подавляют активность симпатической нервной системы, то этот эффект может вносить значительный вклад в их благоприятное влияние на только на поврежденный миокард при хронической сердечной недостаточности, но и на почечное кровоснабжение [56]. Снижение АД и массы тела при лечении ингибиторами НГЛТ-2 может способствовать уменьшению нагрузки на сердечно-сосудистую систему и почки [53]. В проксимальных канальцах НГЛТ-2 экспрессируется совместно Na^+/H^+-обменником 3 (NHE3), который обеспечивает реабсорбцию около трети фильтруемого натрия. Ингибиторы НГЛТ-2 могут оказывать ингибирующее действие на NHE3, что приводит к увеличению натрийуреза и способствует снижению АД [53].

Ингибирование НГЛТ-2 сопровождается повышением уровня глюкагона, который играет роль в поддержании функции почек. Почечные эффекты относительно высоких доз глюкагона включают в себя расширение сосудов и увеличение почечного плазмотока, СКФ и экскреции электролитов. При этом снижение уровня инсулина в конечном итоге приводит к усилению липо-

лиза и глюконеогенеза в печени [53]. Другими возможными механизмами нефропротективного действия ингибиторов НГЛТ-2 считают увеличение активности фактора, индуцируемого гипоксией (HIF1-α) в клетках канальцев [57], снижение артериальной жесткости [58] и сосудистого сопротивления [59]. Кроме того, ингибиторы НГЛТ-2 вызывают уменьшение уровня мочевой кислоты [17], повышение которого ассоциируется с артериальной гипертонией, повреждением сосудистой стенки, развитием гломерулосклероза и нарушением функции почек [60]. Снижение урикемии происходит за счет того, что глюкоза в просвете проксимального канальца может способствовать внутриклеточному обмену уратов через изоформу 2 транспортера уратов GLUT9, тем самым усиливая их экскрецию с мочой [61].

Неадекватная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы имеет решающее значение в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП при СД [62]. НГЛТ-2 могут модулировать активность этой системы как в почках, так и системно [63]. У пациентов с СД лечение НГЛТ-2 сопровождалось снижением экскреции ангиотензиногена с мочой [58,64].

Высокий индекс массы тела является одним из факторов риска развития ХБП [65], а связи между ожирением и ХБП многочисленны и двунаправленны [21]. Лечение ингибиторами НГЛТ-2 приводит к стойкому снижению массы тела, в основном за счет уменьшения массы висцеральной жировой ткани [67,68]. Этот эффект, вероятно, связан со снижением секреции инсулина, увеличением экскреции глюкозы с мочой, липолиза и окисления жиров [21].

Заключение

Ингибиторы НГЛТ-2 могут широко применяться у пациентов с СД 2, хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка и диабетической и недиабетической нефропатиями. В рандомизированных контролируемых исследованиях эти препараты снижали риск не только сердечно-сосудистых осложнений, но и почечных исходов, в частности предупреждали развитие ХБП или задерживали ее прогрессирование. Представляется неясной перспектива применения ингибиторов НГЛТ-2 для контроля гликемии у больных с низкой расчетной СКФ (менее 30 мл/мин/1,73 м^2), так как сахароснижающая эффективность глифлозинов зависит от функции почек, снижается при хронической почечной недостаточности средней степени и, по всей видимости, отсутствует при тяжелой [70,71]. Однако можно предположить, что ингибиторы НГЛТ-2, снижая альбуминурию и АД при рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м^2, могут сохранять нефропротективную активность у таких пациентов [69].

Конфликт интересов: нет.

1. Шилов Е.М, Фомин В.В, Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек. Терапевтический архив 2007;79(6):75–8. [Shilov EM, Fomin VV, Shvetsov MIu. Chronic kidney disease. Terapevticheskii Arkhiv 2007;79(6):75-8 (In Russ.)].
2. Козловская Л.В, Бобкова И.Н, Нанчикеева М.Л. и др. К. Общие молекулярно-клеточные механизмы ремоделирования почек и сердца при хронической болезни почек – мишень для нефрокардиопротекции. Терапевтический архив 2013;85:6:66-72 [Kozlovskaya LV, Bobkova IN, Nanchikeeva ML, et al. General molecular-cellular mechanisms of kidney and heart remodeling in chronic kidney disease - target for nephrocardioprotection. Terapevticheskii Arkhiv 2013;85(6):66-72 (In Russ.)].
3. Козловская Л.В, Милованов Ю.С, Фомин В.В. Хроническая болезнь почек у пожилых: особенности диагностики и лечения. Consilium Medicum 2007;9(12):111-7 [Kozlovskaya LV, Milovanov YuS, Fomin VV. Chronic kidney disease in the elderly: features of diagnosis and treatment. Consilium Medicum 2007;9(12):111-7 (In Russ.)].
4. Couser W, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. Kidney Int 2011;80(12): 1258–70.
5. Meguid El Nahas A, Bello A. Chronic kidney disease: the global challenge. Lancet 2005;365(9456):331-40.
6. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. Терапевтический архив 2007;79(6):1–10 [Mukhin NA. A decreased glomerular filtration rate as a general population marker of an unfavorable prognosis. Terapevticheskii Arkhiv 2007; 79(6):5-10 (In Russ.)].
7. 7.Go A, Chertow G, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004;351:1296–305.
8. Чеботарева Н.В, Гуляев С.В, Андросова Т.В, Милованова Л.Ю. Хроническая болезнь почек у больных ревматоидным артритом: частота, факторы риска, варианты поражения почек. Терапевтический архив 2019;91(5):129-33. [Chebotareva NV, Gulyaev SV, Androsova TV, Milovanova LYu. Chronic kidney disease in patients with rheumatoid arthritis: frequency, risk factors, variants of kidney damage. Terapevticheskii Arkhiv 2019;91(5):129-33 (In Russ.)]
9. Волгина Г.В, Михайлова Н.А, Котенко О.Н. Рецептор витамина D: новая терапевтическая мишень при заболевании почек. Нефрология и диализ 2021;23(3):330-51 [Volgina GV, Mikhailova NA, Kotenko ON. Vitamin D receptor: a new therapeutic target in kidney disease. Nephrology and dialysis 2021;23(3):330-51 (In Russ.)]
10. Роюк Р.В, Яровой С.К. Хроническая болезнь почек у пациентов с рецидивирующим нефролитиазом и сопутствующим поражением сердечно-сосудистой системы. Вестник урологии 2021;9(3):52-61 [Royuk RV, Yarovoy SK. Chronic kidney disease in patients with recurrent nephrolithiasis and concomitant damage to the cardiovascular system. Bulletin of Urology 2021;9(3):52-61 (In Russ.)].
11. Моисеев В.С, Мухин Н.А, Кобалава Ж.Д. и др. Национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионефропротекции. Клиническая нефрология 2014;2:4-29 [Moiseev VS, Mukhin NA, Kobalava ZhD, et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio- and nephroprotection strategies. Clinical nephrology 2014;2:4-29 (In Russ.)].
12. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: возможности прогнозирования, ранней диагностики и нефропротекции в XXI веке. Терапевтический архив 2016;88(6):84-88. [Shestakova MV. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: Possibilities of prediction, early diagnosis, and nephroprotection in the 21st century. Terapevticheskii Arkhiv 2016;88(6):84-8 (In Russ.)].
13. Глыбочко П.В, Фомин В.В, Моисеев С.В. и др. Исходы у больных с тяжелым течением COVID19, госпитализированных для респираторной поддержки в отделения реанимации и интенсивной терапии. Клиническая фармакология и терапия 2020;29(3):25-36 [Glybochko P, Fomin V, Moiseev S, et al. Clinical outcomes of patients with COVID-19 admitted for respiratory support to the intensive care units in Russia. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(3):25-36 (In Russ.)].
14. Kosiborod M, Esterline R, Furtado R, et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2021;9(9):586–94.
15. Сабиров И.С, Муркамилов И.Т, Фомин В.В. Кардиопротективный потенциал ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера (фокус на эмпаглифлозин). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний 2021;10(3):79-89 [Sabirov IS, Murkamilov IT, Fomin VV. Cardioprotective potential of sodium-glucose cotransporter inhibitors (focus on empafliflozin). Complex problems of cardiovascular diseases 2021;10(3):79-89 (In Russ.)].
16. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey K, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6(9):691-704.
17. Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015;373:2117-28.
18. Wiviott S, Raz I, Bonaca M, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2019;380:347-57.
19. Tahrani A, Barnett A, Bailey C. SGLT inhibitors in management of diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol 2013;1(2):140-51.
20. Garcia-Ropero A, Badimon J, Santos-Gallego C. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of SGLT-2 inhibitors for type 2 diabetes mellitus: the latest developments. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2018;14(12):1287-302.
21. Hediger M, Rhoads D. Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters. Physiol Rev 1994;74(4):993-1026.
22. Wright E, Loo D, Hirayama B. Biology of human sodium glucose transporters. Physiol Rev 2011;91(2):733-94.
23. Cosentino F, Grant P, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020;41(2):255-323.
24. Bonnet F, Scheen A. SGLT-2 Inhibitors: An opportunity to renew our therapeutic strategy for type 2 diabetes? Diabetes Metab 2014;40:1–3.

25. Neumiller JJ, White JR Jr, Campbell RK. Sodium-glucose cotransport inhibitors: progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. Drugs 2010; 70(4):377–85.
26. Hasan F, Alsahli M, Gerich J. SGLT-2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract 2014;104(3):297–322.
27. Bailey C. Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. Trends Pharmacol Sci 2011;32(2):63–71.
28. Abdul-Ghani M, Norton L, Defronzo R. Role of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT 2) inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. Endocr Rev 2011;32(4):515–31.
29. Scheen A, Paquot N. Metabolic effects SGLT-2 inhibitors beyond increased glucosuria: A review of clinical evidence. Diabetes Metab 2014;40:4–11.
30. Davidson J. SGLT-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and renal disease: overview of current evidence. Postgrad Med 2019;131:251-60.
31. Wang M, Yu X, Lee Y, et al. Dapagliflozin suppresses glucagon signaling in rodent models of diabetes. Proc Natl Acad Sci U S A 2017;114(25):6611-6.
32. DeFronzo R, Davidson J, Del Prato S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia. Diabetes Obes Metab 2012;14(1):5-14.
33. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2013;159(4):262-74.
34. Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT-2 inhibitors in diabetes mellitus. Annu Rev Med 2015;66:255-70.
35. Scheen A. Pharmacodynamics, efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter type 2 (SGLT-2) inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Drugs 2015;75(1):33-59.
36. Shyangdan D, Uthman O, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis. BMJ Open 2016;6: e009417.
37. Takebayashi K, Inukai T. Effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors with low SGLT2/SGLT1 selectivity on circulating glucagon-like peptide 1 levels in type 2 diabetes mellitus. J Clin Med Res 2017;9(9):745-53.
38. Costanza G, Pesce F, Forcella M, et al. SGLT-2 inibitori, non solo ipoglicemizzanti: impatto nella pratica clinica nefrologica. G Ital Nefrol 2020;4(2):1–19.
39. McMurray J, Solomon S, Inzucchi S, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2019;381:1995-2008.
40. Hummel C, Lu C, Loo D, et al. Glucose transport by human renal Na^+/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. Am J Physiol Cell Physiol 2011; 300(1):14-21.
41. Mahaffey K, Jardine M, Bompoint S, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups. Circulation 2019;140(9):739-50.
42. Perkovic V, Jardine M, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019;380:2295-306.
43. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. Lancet 2012;380:807-14.
44. Zelniker T, Wiviott S, Raz I, et al. SGLT-2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet 2019;393:31-39.
45. Zannad F, Ferreira J, Pocock S, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet 2020;396:819-29.
46. Wanner C, Inzucchi S, Lachin J, e al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:323–34.
47. Wanner C, Lachin J, Inzucchi S, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. Circulation 2018;137(2):119-29.
48. Levin A, Perkovic V, Wheeler D. et al. Empagliflozin and cardiovascular and kidney outcomes across KDIGO risk categories: post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational trial. Clin J Am Soc Nephrol 2020;15(10):1433-44.
49. Jhund P, Solomon S, Docherty K. et al. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results of DAPA-HF. Circulation 2021;143(4):298-309.
50. Heerspink H, Stefзnsson B, Correa-Rotter R, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. N Engl J Med 2020;383(15):1436-46.
51. Батюшин М.М. Дапаглифлозин и профилактика неблагоприятных исходов при хронической болезни почек: результаты исследования DAPA-CKD. Терапевтический архив 2021;93(6):713–23. [Batyushin MM. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease: results of the DAPA-CKD study. Terapevticheskii Arkhiv 2021;93(6):713–23].
52. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017; 377:644-57.
53. Vallon V, Thomson S. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT-2 inhibition. Diabetologia 2017;60(2): 215-25.
54. Heerspink H, Perkins B, Fitchett D, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. Circulation 2016;134(10):752-72.
55. Fitchett D, Inzucchi S, Cannon C. et al. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME Trial. Circulation 2019;139:1384–95.
56. Lymperopoulos A, Borges J, Cora N, Sizova A. Sympatholytic mechanisms for the beneficial cardiovascular effects of SGLT-2 Inhibitors: A research hypothesis for dapagliflozin's effects in the adrenal gland. Int J Mol Sci 2021;22(14):7684.
57. Rosenberger C, Mandriota S, JЯrgensen J, et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha and -2alpha in hypoxic and ischemic rat kidneys. J Am Soc Nephrol 2002;13(7):1721-32.
58. Cherney D, Perkins B, Soleymanlou N, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. Cardiovasc Diabetol 2014;13:28.
59. Chilton R, Tikkanen I, Cannon C, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2015;17(12):1180-93.
60. Kanbay M, Jensen T, Solak Y, et al. Uric acid in metabolic syndrome: From an innocent bystander to a central player. Eur J Intern Med 2016;29:3-8.
61. Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT-2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. Biopharm Drug Dispos 2014;35(7):391-404.
62. Yamazaki D, Hitomi H, Nishiyama A. Hypertension with diabetes mellitus complications. Hypertens Res 2018;41(3):147-56.
63. 63.Heerspink H, de Zeeuw D, Wie L, et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2013;15(9):853-62.
64. Yoshimoto T, Furuki T, Kobori H, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on urinary excretion of intact and total angiotensinogen in patients with type 2 diabetes. J Investig Med 2017;65(7):1057-61.
65. Kovesdy C, Furth S, Zoccali C. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. J Bras Nefrol 2017;39(1):1-10.
66. Bolinder J, Ljunggren E, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(3):1020-31.
67. Clar C, Gill J, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT-2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. BMJ Open 2012;2(5): e001007.
68. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. Diabetes 2016;65(5):1190-5.
69. Fioretto P, Zambon A, Rossato M, et al. SGLT-2 Inhibitors and the diabetic kidney. Diabetes Care 2016;39 Suppl 2:S165-71.
70. Dapagliflozin prescribing information, USA. 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/202293s020lbl.pdf.
71. Empagliflozin prescribing information, USA. 2020. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/204629s023lbl.pdf.

SGLT-2 inhibitors in chronic kidney disease: state of the art

I.S. Sabirov[1], I.T. Murkamilov[1,2], V.V. Fomin[3], Zh.A. Murkamilova[1], A.I. Sabirova[1]

[1]Kyrgyz-Russian Slavic University named after the first President of the Russian Federation B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan, [2]Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan, [3]Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

All patients with chronic kidney disease (CKD) require treatment to reduce the risk of cardiovascular events and to prevent progression of renal failure. ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers are widely used for cardio- and nephroprotection in patients with CKD. Sodium glucose cotransporter type 2 (SGLT-2) inhibitors show significant prospects for reducing morbidity and mortality in this population. SGLT-2 inhibitors have been developed for treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. However, evidence from multiple randomized clinical trials suggested that these drugs have cardio- and nephroprotective effects in patients with and without diabetes. Despite a wealth of data, SGLT-2 inhibitors remain underused by nephrologists or cardiologists. This is not surprising since new therapies traditionally take decades from research to clinical implementation due to many barriers, including lack of knowledge, concern about drug side effects, lack of decision support, cost, and clinical inertia. The review article presents data from scientific studies on the renoprotective effect of SGLT-2 inhibitors and the mechanisms of this activity in CKD patients.

Keywords. *Chronic kidney disease, sodium glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors, nephroprotection.*

Conflict of interest: not declared.

Correspondence to: I.T. Murkamilov. Kievskaya 44, Bishkek, 720000, Kyrgyzstan. murkamilov.i@mail.ru.

To cite: Sabirov IS, Murkamilov IT, Fomin VV, et al. SGLT-2 inhibitors in chronic kidney disease: state of the art. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(3):53-59 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-53-59.

Социально-экономическое бремя нежелательных эффектов парацетамола в Российской Федерации за 10 лет

Г.И. Сыраева[1,2], А.С. Колбин[1], А.А. Каляпин[3], Ю.Е. Балыкина[4]

[1]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, [2]ООО "Научно-исследовательский центр Эко-безопасность", Санкт-Петербург, [3]ООО "Айкьювиа Солюшнс", Санкт Петербург, [4]Санкт-Петербургский государственный университет

Для корреспонденции: Г.И. Сыраева. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д.47. syraevagulnara@gmail.com

Для цитирования: Сыраева Г.И., Колбин А.С., Каляпин А.А., Балыкина Ю.Е. Социально-экономическое бремя нежелательных эффектов парацетамола в Российской Федерации за 10 лет. Клин фармакол тер 2022;31(3):60-66 [Siraeva GI, Kolbin AS, Kalyapin AA, Balykina YE. The socioeconomic burden of paracetamol adverse reactions over 10 years in Russia. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(3):60-66 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-60-66.

Цель. Оценка социально-экономического бремени нежелательных эффектов парацетамола.

Материал и методы. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) при применении парацетамола анализировали с помощью национальной базы данных "Фармаконадзор". При оценке бремени учитывали прямые медицинские затраты (оплата законченного случая стационарного лечения, нахождение в палате реанимации и интенсивной терапии, вызов бригады скорой помощи) и прямые немедицинские затраты (выплата пособий по листку нетрудоспособности). Источником информации о ценах служили тарифы ОМС и прайс-листы государственных и коммерческих клиник.

Результаты. В зависимости от сценария ("лучший" – развитие нежелательной лекарственной реакции (НЛР), требующей стационарного лечения, "основной" – развитие НЛР, требующей стационарного лечения пациента и вызова бригады скорой медицинской помощи, "худший" – развитие НЛР, требующей стационарного лечения, а также вызова бригады скорой медицинской помощи и нахождения пациента в ОРИТ) социально-экономическое бремя НЛР при применении парацетамола в РФ за десять лет составило 13 млн руб., 16 млн руб. и 27 млн руб., соответственно.

Заключение. Даже при условии "худшего" сценария затраты на лечение НЛР при применении парацетамола не превышали затраты на лекарственное средство, которые за 10-летний период составили около 8 млрд. руб.

Ключевые слова. *Парацетамол, нежелательные лекарственные реакции, фармаконадзор, автоматизированная информационная система Росздравнадзора, фармакоэкономика, бремя, социально-экономическое бремя.*

Выделяют два основных метода оценки бремени заболеваний для общества. Первый метод был предложен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1990 г. и представляет собой концепцию глобального бремени болезни. Второй предполагает оценку социально-экономической составляющей влияния заболеваний на общество. Исследования второго типа позволяют структурировать затраты, определить их основные компоненты и проанализировать взаимосвязи [1]. Мы попытались рассчитать социально-экономическое бремя нежелательных лекарственных реакций (НЛР), возникающих при применении одного из наиболее востребованных лекарственных средств – ацетаминофена (парацетамола), который имеет широкий перечень показаний и отпускается без рецепта [2]. Хотя клиническая эффективность парацетамола не вызывает сомнений, тем не менее, даже кратковременное его применение в низких дозах может привести к развитию НЛР, частота которых достигает 25% [3].

Следует подчеркнуть, что развитие НЛР ассоциировано с дополнительными экономическими потерями, включая дополнительные койко-дни, консультации специалистов, дополнительное лекарственное обеспечение [4]. Оценке затрат системы здравоохранения при применении лекарственных средств (ЛС) посвящены фармакоэпидемиологиче-

ские исследования, в которых чаще всего оцениваются затраты на лечение конкретных заболеваний [5]. С этой целью проводят анализ “затраты–эффективность”, анализ “минимизации затрат” или анализ “затраты–полезность”. В качестве инструментов для расчетов используются показатели распространенности того или иного заболевания, например, на основании национальных регистров или эпидемиологических исследований [6].

Целью исследования была оценка социально-экономического бремени НЛР при применении парацетамола в РФ по данным национальной базы данных “Фармаконадзор”.

Материал и методы

Для оценки распространенности НЛР были использованы данные национальной системы “Фармаконадзор” (Автоматизированная информационная система Росздравнадзора – АИС РЗН) за 10-летний период (с 2010 по 2020 г.). Внесение информации в АИС РЗН осуществляется на основании Федерального закона от 12.04.2010 г. №61-ФЗ (ред. от 03.04.2020 г.) “Об обращении лекарственных средств”, статья 64 “Фармаконадзор”. С апреля 2019 г. НЛР кодируются с использованием классификатора MedDRA (Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs) с указанием системно-органного класса возникшей реакции. Кроме того, указываются контактное лицо, предоставившее информацию, международное непатентованное наименование препарата, вызвавшего НЛР, его дозировка, даты начала и окончания терапии, степень достоверности причинно-следственной связи события с применением лекарственного препарата, данные о сопутствующей терапии, результаты пробы с повторным назначением (rechallenge) и отменой подозреваемого препарата (если применимо). В соответствии с рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), минимальный объем информации, который необходимо указывать, включает в себя тяжесть НЛР и наличие критерия(ев) серьезности [7].

Для оценки стоимости НЛР оценивали прямые медицинские затраты, прямые немедицинские затраты и непрямые затраты. Прямые медицинские затраты включали в себя затраты на парацетамол и затраты на стационарую помощь при возникновении НЛР. За период 2010-2020 гг. по данным, предоставленным ООО Айкьювиа Солюшнс (IQVIA) [8], была выгружена и проанализирована информация об объемах потребления всех торговых наименований парацетамола, реализованных в Российской Федерации.

С 2013 года в РФ внедрена система расчета оплаты медицинской помощи из средств обязательного медицинского страхования путем классификации заболеваний по клинико-статистическим группам (КСГ). КСГ – группа заболеваний, относящихся к одному профилю медицинской помощи и сходных по используемым методам диагностики и лечения пациентов и средней ресурсоемкости (стоимость, структура затрат и набор используемых ресурсов). Кроме того, для расчетов может использоваться такое понятие как клинико-профильная группа (КПГ) – группа КСГ и (или) отдельных заболеваний, объединенных одним профилем медицинской помощи [9]. В группу таких заболеваний вошли только те состояния, которые требуют стационарного наблюдения. Для них были выработаны тарифы для оценки осложнений лекарственной терапии [10]. Прямые немедицинские затраты – затраты на выплату листов нетрудоспособности, непрямые затраты – недополученный внутренний валовый продукт (ВВП).

Все НЛР, отраженные в АИС РЗН, имеют один (или несколько) из регламентированных федеральным законода-

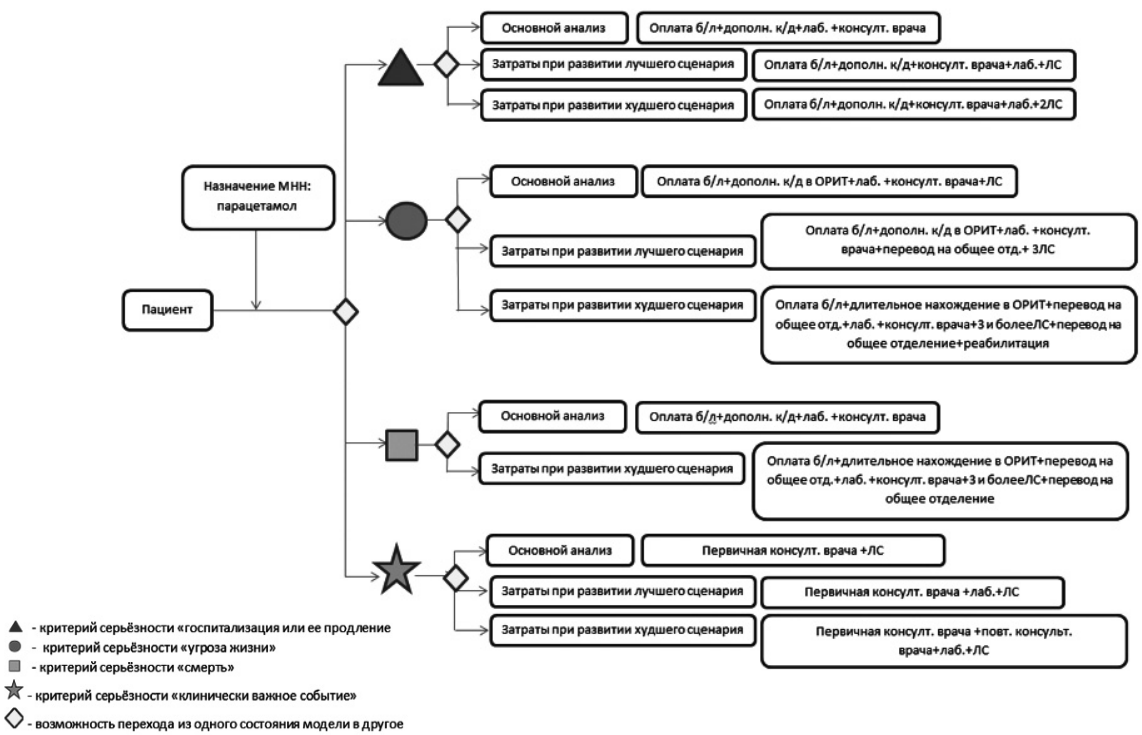


Рисунок 1. Моделирование стоимости НЛР при развитии различных сценариев в зависимости от наличия тех или иных критериев серьезности. МНН – международное непатентованное наименование; б/л – больничный лист; к/д – койко-день; лаб. – лабораторное обследование; ЛС – лекарственное средство; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

тельством критериев серьезности (61 ФЗ, статья 64 “Фармаконадзор”). В настоящей публикации авторами статьи было условно принято допущение о возможности развития каждого из критериев серьезности НЛР в рамках “лучшего” сценария (развитие НЛР, требующей стационарного лечения пациента), “основного” сценария (развитие НЛР, ассоциированной со стационарным лечением и вызовом бригады скорой медицинской помощи) и “худшего” сценария (развитие НЛР, требующей стационарного лечения, а также вызова бригады скорой медицинской помощи и нахождения пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии – ОРИТ). Возможное развитие того или иного сценария может сопровождаться рядом дополнительных назначений ЛС, консультациями специалистов, пролонгацией нахождения в стационаре или оказанием медицинской помощи в условиях ОРИТ (рис. 1) [11].

Как видно из данных, представленных на рис. 1, при возникновении НЛР, ассоциированной с одним из нескольких заявленных критериев серьезности, возможно развитие ряда событий:

– “госпитализация или ее продление” – в зависимости от “лучшего”, “основного” или “худшего” сценариев стоимость обеспечения НЛР может складываться из медицинских затрат на оплату листа нетрудоспособности, койко дней, нахождение пациента в ОРИТ, проведение дополнительных консультаций лечащего врача, назначение дополнительного лабораторного обследования и назначение от одного до нескольких ЛС. Ввиду того, что зарегистрированные НЛР не закодированы в соответствии с международной классификацией болезней (МКБ-10), а представлены в виде симптомов и синдромов, то не всегда представляется возможным оценить вопросы дополнительного лекарственного обеспечения.

– “угроза жизни” – помимо перечня, указанного применительно к критерию серьезности “госпитализация и ее продление”, к стоимости обеспечения НЛР присоединяется также нахождение пациента в ОРИТ. Кроме того, стоит подчеркнуть тот факт, что нахождение в ОРИТ сопровождается назначением, как минимум, трех и более дополнительных ЛС, а после перевода в общее отделение требуется реабилитация пациентов;

– “смерть” – расходы системы обязательного медицинского страхования будут представлять собой два возможных состояния модели – это “основной анализ”, а также “худший сценарий”. Стоимость обеспечения НЛР в краткосрочной перспективе будет складываться из прямых медицинских затрат, сопоставимых с критерием серьезности “угроза жизни”. Второй значимый вклад в бремя НЛР, ассоциированных с данным критерием, вносят непрямые медицинские затраты, связанные с показателем смертности населения;

– “клинически важное событие” – данный критерий может быть зафиксирован как на стационарном, так и на амбулаторном этапах, ввиду чего в рамках настоящего исследования учет койко-дней не применим. Данный критерий, как минимум, ассоциирован с дополнительной консультацией лечащего врача, а также назначением дополнительного лекарственного обеспечения. В то же время критерий серьезности “клинически важное событие” рекомендован для внесения в соответствии с международными требованиями к фармаконадзору, но не регламентирован национальным государственным стандартом [12,13]. В свете вышесказанного в настоящей публикации данный критерий не учитывался.

Для дальнейшего расчета стоимости медицинских услуг использовали тарифы системы обязательного медицинского страхования (ОМС) и, при необходимости, прейскуранты государственных и частных медицинских организаций [14]. Ввиду того, что для расчета стоимости обеспечения НЛР используется КСГ, в анализ вошли только те события из АИС, которые имеют критерии, соответствующие случаям госпитализации – т.е. это критерий серьезности “смерть” и “госпитализация или ее продление”. Это продиктовано особенностями формирования КСГ, где основным параметром, определяющим стоимость законченного случая, является факт стационарного лечения пациента (либо в условиях круглосуточного стационара, либо в условиях дневного стационара). Кроме того, в расчетах учтен факт вызова скорой медицинской помощи за счет средств ОМС, составляющий в 2020 г. 2 713,4 руб. [14]. Также учитывали стоимость одного законченного случая стационарного лечения пациента согласно методическим рекомендациям Федерального фонда обязательного медицинского страхования с учетом базовой ставки и коэффициента затратоемкости при оказании медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара [14]. В 2020 г. стоимость законченного случая госпитализации в условиях круглосуточного стационара составляла, в том числе в федеральных медицинских организациях, 25 617,3 руб. [15].

Результаты

По данным Г.И. Сыраевой и соавт. [16], общее количество спонтанных сообщений о НЛР при применении нестероидных противовоспалительных средств, а также парацетамола и метамизола, в 2010–2020 гг. в АИС составило 20 088. [16]. Лидирующую позицию по количеству спонтанных сообщений занимал парацетамол (3328; 19,7%), на втором месте находился метамизол (1875; 11,1%), на третьем – ибупрофен (1726; 10,2%).

В рамках проведенного анализа были идентифицированы валидные сообщения о НЛР при применении парацетамола. Общее их количество составило 2416 (корректно указаны критерии серьезности, в качестве лекарственного средства указан парацетамол, есть данные о лице, предоставившем сведения в АИС РЗН и пр.). Как видно из данных, представленных на рис. 2, НЛР при применении парацетамола преимущественно были зарегистрированы в педиатрической популяции. Минимальный возраст пациентов составил 1 месяц, максимальный – 98 лет, медиана – 43,8 лет. Среди пациентов было 1321 (53,2%) мужчина и 770 (33,3%) женщин. В 325 (13,5%) сообщениях пол не был указан.

Прямые медицинские затраты. По количеству реали-

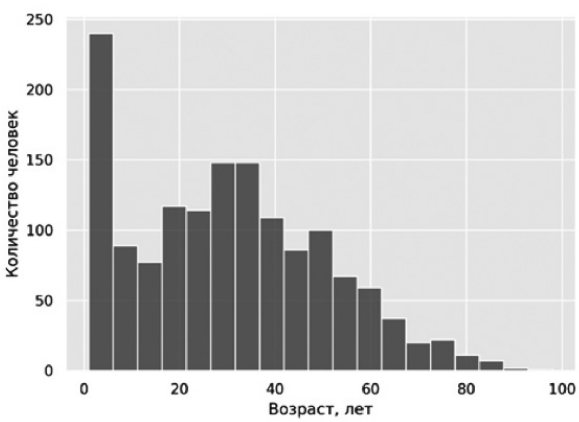


Рис. 2. Распределение пациентов с НЛР по возрасту

ТАБЛИЦА 1. Данные по реализации парацетамола в 2010–2020 гг. (ООО "Айкьювиа Солюшинс")

Год	Розничный и коммерческий рынок, уп.	Общее потребление ЛС (г), внутрь	Общее потребление ЛС (г), парентерально	Сумма оптовых продаж, руб.
2010	70 234 844	341 166 881,7	26 364	446 803 795,1
2011	76 507 007	369 779 946,4	78 678	457 929 583,2
2012	66 405 138	326 478 447,4	68 520	452 372 862,8
2013	64 019 511	343 098 381,1	70 574	521 797 073,8
2014	58 816 401	342 510 075,7	84 207	537 957 741,1
2015	56 449 983	348 190 504,3	97 723	629 641 031,5
2016	58 998 235	373 773 500,9	70 508	703 788 070,1
2017	59 170 865	396 223 724,6	131 522	753 598 862,3
2018	54 021 443	370 168 909,7	114 151	737 675 626,24
2019	52 390 023	360 612 648,3	96 980	796 051 706,5
2020	78 731 349	592 659 790,2	32 746	1 692 945 607,62
Итого	-	-	-	7 730 561 960,3

зованных упаковок парацетамол находился на втором месте среди изученных препаратов (на первом месте – ацетилсалициловая кислота) [17]. Как видно из данных, представленных в таблице 1, суммарное количество реализованных упаковок парацетамола, как и общее его потребление в граммах, за 10-летний период имело тенденцию к увеличению. Затраты на парацетамол с 2010 по 2020 г. увеличились практически в 3,5 раза с 446 803 795,1 руб. в 2010 г. до 1 692 945 607,62 руб. в 2020 г.) и целом за 10 лет составили 7 730 561 960,30 руб.

Затраты на стационарное лечение. Был проведен расчет стоимости в зависимости от тарификации по КСГ зарегистрированных НЛР при применении парацетамола с критериями серьезности "угроза жизни", "смерть" либо "госпитализация или ее продление" [18]. Моделирование осуществляли по заявленному ранее алгоритму: "лучший" сценарий подразумевал законченный случай стационарного лечения с учетом количества зарегистрированных случаев НЛР без вызова СМП, основной анализ учитывал законченный случай госпитализации и вызов бригады СМП, "худший" сценарий подразумевал таке нахождение пациента в ОРИТ. В настоящей публикации учитывали реанимацию первой категории сложности, т.е. пребывание в ОРИТ до 24 ч включительно (код тарифа КСГ 431010).

Были идентифицированы и объединены сходные НЛР, которые в соответствии с кодировщиком MedDRA v.23.0 относились к одному системно-органному классу (System Organ Class – SOC). Общее количество спонтанных сообщений с критериями серьезности "смерть" и "госпитализация или ее продление" составило 835. В рамках проведенного анализа выделены следующие пять лидирующих SOC: 1) Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки [код 10040785] – 400 (47,9%), 2) Общие нарушения и реакции в месте введения [код 10018065] – 90 (10,8%), 3) Нарушения со стороны нервной системы [код 10029205] – 74 (8,7%), 4) Желудочно-кишечные нарушения [код 10017947] – 64 (7,7%), 5) Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей [код 10019805] – 48 (5,7%).

Были зарегистрированы также 2 НЛР (0,4%), относящиеся к SOC "Гиперчувствительность к лекарственному препарату" [код 10013700], однако соответствующий КСГ подобрать не удалось, поэтому данная реакция не учитывалась.

Общая стоимость лечения НЛР при применении парацетамола за 10-летний период в рамках "лучшего" сценария составила 10 277 410,60 руб., при основном анализе – 13 108 219, 20 руб., в рамках "худшего" сценария – 24 683 842,36 руб.

Прямые немедицинские затраты. Выборка пациентов, у которых наблюдались НЛР при применении парацетамола, была неоднородной. С одной стороны, медиана их возраста составила 43,8 лет, но, с другой стороны, в выборке была достаточно большой доля детей раннего возраста. В связи с этим при проведении расчетов было допущено получение листа нетрудоспособности хотя бы одним из родителей (родственников), осуществляющим уход за ребенком. Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности представлены в табл. 2. Расходы на обеспечение листа нетрудоспособности могут быть рассчитаны с учетом минимального количества дней временной нетрудоспособности, хотя при необходимости может быть проведена врачебная комиссия (или медико-социальная экспертиза) для увеличения продолжительности листа нетрудоспособности. Пособие по временной нетрудоспособности с 1 января 2020 года, рассчитанное на основании минимального размера оплаты труда (МРОТ), составляло при страховом стаже более 8 лет 100%, или 398,79 руб., при страховом стаже от 5 до 8 лет – 80%, или 319,03 руб., при стаже менее 5 лет – 60%, или 239,27 руб. [18]. В рамках настоящего исследования были использованы минимальные показатели, т.е. расчет стоимости листа нетрудоспособности проводился с учетом минимального срока листа нетрудоспособности и минимального трудового стажа пациента. Суммарно все прямые немедицинские затраты составили 2 693 701,66 руб.

Непрямые затраты. В 47% случаев НЛР закончились выздоровлением без последствий, в 32% – улучшением состояния, в 5% – смертью, в 1% – выздоровлением с последствием. В 4% случаев состояние осталось без изменений, а в 11% – информация отсутствовала (не известно/не применимо). Таким образом, недополученный внутренний валовый продукт (ВВП), связанный с такими событиями, как инвалидизация или уход за недееспособным членом семьи, практически не вносит вклада в оценку социально-экономического бремени.

ТАБЛИЦА 2. Ориентировочные сроки и размер оплаты временной нетрудоспособности при развитии НЛР при применении парацетамола в 2010–2020 гг.

МКБ-10 (описание НЛР в АИС РЗН)	Длительность врем. нетрудоспособности, дни	Количество случаев в АИС РЗН	Стоимость ЛН, руб.
T78.3 Ангионевротический отек (“Отек ангионевротический”, “Отек губ”, “Отек полости рта”, “Ангиоотек”, “Отек лица”)	⩾10 дней*	136	325 407,2
L50 Крапивница: L50.0 – аллергическая (“Крапивница острая”, “Крапивница”)	10-12	148	354 119,6
F48.0 Астенический синдром (“Слабость”)	15-20	52	186 630,6
R57.1 Гиповолемический шок (“Гиповолемический шок”)	⩾10 дней*	40	95 708,0
R42 Головокружение и нарушение устойчивости (“Головокружение”)	⩾10 дней*	40	95 708,0
R21 Сыпь и другие неспецифические кожные высыпания (“Кожная сыпь”, “Сыпь”, “Сыпь геморрагическая”, “Сыпь зудящая”)	10-12	58	138 776,6
L29.9 Зуд неуточненный (“Зуд кожи”)	15-30	56	200 986,8
K75.2 Неспецифический реактивный гепатит (“Лекарственный гепатит”, “Токсический гепатит”, “Гепатотоксичность”, “Медикоментозное поражение печени”, “Желтуха”, “Повышение АЛТ”, “Печеночная недостаточность”)	45-60	55	592 193,3
T42 Отравление седативными и снотворными средствами (“Применение ЛС с целью суицида”)	35-50*	27	175 863,45
R11 Тошнота и рвота (“Рвота”)	3**	60	43 068,6
T78.2 Анафилактический шок неуточненный (“Шок анафилактический”)	⩾10 дней*	19	45 461,3
L30.9 Дерматит неуточненный (“Дерматит аллергический”)	10-12	14	33 497,8
N17.9 Острая почечная недостаточность неуточненная (“Недостаточность почечная острая”)	20-30	11	52 639,4
T78.4 Аллергия неуточненная (“Реакция аллергическая”)	10-12	10	23 927,0
G43.0 Мигрень без ауры (простая мигрень) (“Головная боль”)	3-5	10	7 178,1
N00 Острый нефритический синдром (“Нефрит интерстициальный”)	60-90	9	129 205,8
R 65.3 Полиорганная недостаточность (“Полиорганная недостаточность”)	80*	8	153 132,8
L51.1 Синдром Стивенса Джонсона (“Синдром Стивенса Джонсона”)	21-24	8	40 197,4
D69.6. Тромбоцитопения неуточненная (“Тромбоцитопения”)	3**	8	5 742,5
R53 Недомогание и утомляемость (“Вялость”)	3**	10	7 178,1
G92 Токсическая энцефалопатия (“Нейротоксичность”, “Энцефалопатия”, “Энцефалопатия токсическая”)	30-60	24	172 274,4
R99 Другие неточно обозначенные и неуточненные причины смерти (“Смерть”)	НП	8	НП
D72.8 Другие уточненные нарушения белых кровяных клеток (“Лейкопения”)	3**	7	5 024,7
I95.9 Гипотензия неуточненная (“Снижение артериального давления”)	7-10	6	10 049,3
R10.4 Другие и неуточненные боли в области живота (“Боль в животе”)	3**	3	2 153,4
T88.7 Патологическая реакция на лекарственное средство или медикаменты неуточненная (“Гиперчувствительность”)	3**	2	1 435,6
K25 Язва желудка (“Язва желудка”)	45-60	1	10 767,5
R79.9 Отклонение от нормы химического состава крови неуточненное (“Панцитопения”)	3**	1	717,8
F04-F06 Преходящее психическое расстройство в связи с органическим заболеванием мозга: органический амнестический синдром, делирий и другие психические расстройства (“Галлюцинации”, “Бред”, “Псхомоторная заторможенность”)	15-20	4	14 356,2

Примечание: НЛР – нежелательная лекарственная реакция, МКБ-10 – международная классификация болезней десятого пересмотра, ВН – временная нетрудоспособность, ЛН – лист нетрудоспособности, НП – не применимо. *В зависимости от тяжести состояния возможно проведение врачебной комиссии для продления сроков госпитализации. **Не регламентировано законодательно, расчет исходя из минимального срока госпитализации 3 дня

Социально-экономическое бремя. Социально-экономическое бремя НЛР при применении парацетамола за 10 лет (прямые медицинские и немедицинские затраты) составило в “лучшем” сценарии 12 971 112,26 руб., при основном анализе – 15 801 920,86 руб., в “худшем” сценарии – 27 377 544,02 руб. Даже при условии “худшего” сценария эти затраты не превышали затраты на препарат, которые за 10-летний период составили 7 730 561 960,3 руб.

Обсуждение

Экономические потери, связанные с НЛР, могут быть измерены как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективах, а также могут быть потенциально прогнозируемыми. Оценка затрат позволяет определить приоритеты в закупках тех или иных ЛС в зависимости от профиля их безопасности. В краткосрочной перспективе экономические затраты могут, например, включать в себя стоимость дополнительного лекарственного обеспечения, дополнительных койко-дней в связи с пролонгацией госпитализации, консультаций специалистов и др. При анализе основных причин НЛР можно определить секторы здравоохранения, требующие вмешательства. Таким образом, оценив ключевые показатели экономических затрат от нерационального назначения ЛС, можно эффективно управлять системой общественного здравоохранения.

В последние десятилетия происходит преобразование систем лекарственного обеспечения граждан. Цель модернизации состоит в том, чтобы сформировать формуляр, который предусматривает, какие лекарства покрываются общим медицинским страхованием и при

каких обстоятельствах [19] Это связано с тем, что ряд фармакоэкономических исследований, а также данные литературных обзоров указывают на то, что экономические затраты государства на покрытие расходов на нерациональное потребления ЛС (не по назначению, самолечение, некорректная продолжительность лечения, ошибки в выборе дозировки и др.) могут быть сопоставимы с затратами на лечение заболевания, по поводу которого назначалось конкретное ЛС [20]. В свою очередь, это определяет необходимость в системном анализе практики применения ЛС и расходов. Результаты такого анализа позволяют понять, соответствуют ли общие расходы на ЛС установленному бюджету, связан ли перерасход или недостаточное освоение бюджета с какими-либо определенными препаратами, согласуется ли использование ЛС с ожидаемой или желаемой эффективностью лечения.

Результаты настоящего анализа показывают, что назначение парацетамола в Российской Федерации сопряжено со значительными материальными затратами на лечение НЛР. Расходы большей частью ассоциированы с оплатой законченных случаев госпитализации в условиях круглосуточного стационара и ОРИТ для лечения НЛР со стороны кожи и подкожных структур. Следует подчеркнуть, что в национальной базе фигурируют такие сообщения как “синдром Стивенса Джонсона”, “полиорганная недостаточность”, ряд событий ассоциирован с шоковыми состояниями, которые в соответствии с КСГ являются самыми дорогостоящими по системе тарификации ОМС. Кроме того, для ряда НЛР исход указан как “смерть” (5% от всех сообщений) и “выздоровление с последствиями” (1% от всех сообщений), т.е. можно предположить, что данные события повлекли за собой затраты в долгосрочной перспективе.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Распространенность НЛР при применении ЛС взята из национальной системы “Фармаконадзор”. С 2010 по 2020 г. общее количество спонтанных сообщений о НЛР при применении нестероидных противовоспалительных препаратов составило 20 088, в том числе 3328 (19,7%) при лечении парацетамолом. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, критерием эффективности системы репортирования при применении метода спонтанных сообщений условно считается показатель 100 сообщений на 1000 врачей в год (показатель, характерный для Великобритании, Канады, Швеции, Австралии, Новой Зеландии), или примерно 600 сообщений на 1 млн жителей [21]. Таким образом, можно сделать заключение о том, что количество внесенных спонтанных сообщений в АИС РЗН в отношении парацетамола является относительно низким и не отражает истинного количества событий.

Кроме того, при моделировании учитывали только два критерия серьезности, в то время как в АИС РЗН вносится 6 критериев. Данное ограничение объясняется тем фактом, что при расчете стоимости с учетом КСГ и коэффициента затратоемкости должен учитываться факт законченного случая госпитализации в рамках дневного либо круглосуточного стационара. Таким образом, в расчеты не были включены события, связанные с выплатами из системы ОМС при оказании первичной медико-социальной помощи на этапе амбулаторного ведения пациентов. Следующим ограничением является тот факт, что при анализе реестра НЛР типы реакций были закодированы репортерами (лицами, предоставившими сведения в АИС РЗН) с использованием международного классификатора MedDRA, термины которого не всегда находят отражение в других системах кодирования, в частности МКБ-10 и КСГ. В связи с этим часть терминов была заменена на синонимы или же не вошла в анализ ввиду невозможности подбора аналога. По той же причине не представляется возможным оценить необходимость дополнительного лекарственного обеспечения, так как исключается применение национальных рекомендации по ведению той или иной нозологии.

Заключение

Затраты на закупки парацетамола с 2010 по 2020 г. увеличились в несколько раз и за 10 лет составили в целом 7 730 561 960,3 руб. Социально-экономическое бремя НЛР при применении парацетамола с учетом прямых медицинских и немедицинских затрат в “лучшем” сценарии составило 12 971 112,26 руб., при основном анализе – 15 801 920,86 руб., в “худшем” сценарии – 27 377 544,02 руб. При этом прямые затраты на лечение НЛР составляли, соответственно, 0,13%, 0,17% и 0,32% от затрат на фармакотерапию парацетамолом, что указывает на экономическую оправданность применения парацетамола. Серьезные НЛР при лечении парацетамолом чаще встречались у детей. Основным системно-органным классом, по которому поступали спонтанные сообщения о серьезных НЛР (“госпитализация или ее продление” или “смерть”), были кожа и подкожные структуры.

Конфликт интересов: нет.

Авторский коллектив выражает благодарность ООО “Айкьювиа Солюшнс” за предоставление данных для настоящей публикации.

1. Колбин А.С., Гомон Ю.М., Балыкина Ю.Е. и др. Социально-экономическое и глобальное бремя COVID-19. Качественная клиническая практика 2021;1:24-34 [Kolbin AS, Gomon YuM, Balykina YuE, et al. Socioeconomic and global burden of COVID-19. Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice 2021;1:24-34 (In Russ.)].
2. Вельц Н.Ю., Букатина Т.М., Журавлева Е.О. и др. К вопросу о безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов. Безопасность и риск фармакотерапии 2018;6(3):123-9. [Velts NYu, Bukatina TM, Zhuravleva EO, et al. On the issue of safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2018;6(3):123-9 (In Russ).].
3. Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б. и др. Рациональное применение НПВП – баланс эффективности и безопасности (обзор литературы). Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований 2016:6(4):687-96 [Zhuravleva MV, Kukes VG, Prokofiev AB, et al. Rational use of NSAIDs - balance of efficiency and safety. International Journal of Applied and Fundamental Research 2016;6(4):687-96 (In Russ.)].
4. Ernst F, Grizzle A. Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. J Amer Pharmac Assoc 2001;1(2):192-9.
5. Лила А.М., Древаль Р.О., Шипицын В.В. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации. Современная ревматология 2018;12(3):112-9 [Lila AM, Dreval

RO, Shipitsyn VV. Assessment of organization of medical care and drug provision for patients with rheumatic diseases, and the socioeconomic burden of these diseases in the Russian Federation. Modern Rheumatology Journal 2018;12(3):112-9 (In Russ.)].
6. Филиппова А.В., Колбин А.С., Вербицкая Е.В. и др. Вопросы безопасности лекарственных средств моноклональных антител, применяемых в ревматологии. Качественная клиническая практика 2019;3:44-52 [Philippova AV, Kolbin AS, Verbitskaya EV, et al. Safety issues of monoclonal antibodies used in rheumatology. Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice 2019;3:44-52 (In Russ.)].
7. WHO.int. https://www.who.int/ru. Ссылка активна на 27.03.2022;
8. Iqvia.com. Аналитические материалы и публикации IQvia Solutions LLC/ https://www.iqvia.com/ru-ru/locations/russia/publications. Ссылка активна на 27.03.2022;
9. Сура М.В. Клинико-статистические группы в системе ОМС. Возможности оплаты медицинской помощи пациентам, нуждающимся в назначении генно-инженерной биологической терапии. Медицинские технологии. Оценка и выбор 2016:1(23):24-34 [Sura MV. Clinical and statistical groups in the CHI system. Possibilities of payment for medical care to patients who need the appointment of genetically engineered biological therapy. Medical Technologies. Evaluation and Choice 2016:1(23):24-34 (In Russ.)].
10. Сыраева Г.И., Колбин А.С., Матвеев А.В., Панежина В.С. Сравнительный обзор методологий оценки стоимости нежелательных лекарственных реакций в Российской Федерации и Бразилии. Фармация и фармакология 2020;8(5):336-44 [Syraeva GI, Kolbin AS, Matveev AV, Panezhina VS. Comparative review of methodologies for estimating the cost of adverse drug reactions in the Russian federation and Brazil. Pharmacy & Pharmacology 2020;8(5):336-44 (In Russ.)].
11. Куликов А.Ю., Нгуен Т.Т., Тихомирова А.Д. Методология моделирования в фармакоэкономике. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2011;4:8-15.
12. Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 г. №61-ФЗ (ред. от 03.04.2020 г.) “Об обращении лекарственных средств”, статья 64 “Фармаконадзор”.
13. Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утвержденных решением Совета ЕЭК 03.11.2016 г., вступивших в силу 06.05.2017 г. https://docs.cntd.ru/document/456026106. Ссылка активна на 27.03.2022;
14. Генеральное тарифное соглашение ОМС, 2021 год. URL: https://spboms.ru/page/docs Ссылка активна на 27.03.2022;
15. Постановления правительства РФ о государственных гарантиях оказания бесплатной медицинской помощи URL: http://government.ru/search Ссылка активна на 27.03.2022.
16. Курсов С.В., Никонов В.В. Циклооксигеназа: физиологические эффекты, действие ингибиторов и перспективы дальнейшего использования парацетамола. Медицина неотложных состояний 2016;76:27-35 [Kursov SV, Nikonov VV. Medicina neotlozhnyh sostoyanij 2016;76:27-35 (In Russ.)].
17. Сыраева Г.И., Колбин А.С. Нежелательные лекарственные реакции нестероидных противовоспалительных средств: данные национальной базы за 10 лет. Качественная Клиническая Практика 2021;(4):16-26 [Syraeva GI, Kolbin AS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs’ adverse drug reactions: 10 years of national database data. Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika = Good Clinical Practice 2021;4:16-26 (In Russ.)].
18. Размер пособий по временной нетрудоспособности (с 1 января 2021 года) URL: https://base.garant.ru/5202892/ Ссылка активна на 27.03.2022;.
19. Хафизьянова Р.Х., Бурыкин И.М., Алеева Г.Н. Совершенствование системы оплаты за медицинскую помощь на основе федеральных стандартов и клинико-статистических групп. Казань: Отечество, 2012, 62 с.
20. Мурашко М.А., Пархоменко Д.В., Асецкая И.Л. и др.. Актуальные вопросы мониторинга безопасности лекарственных средств в Российской Федерации. Акушерство и гинекология 2015;2:72-80. [Murashko MA, Parkhomenko DV, Asetskaya IL, et al. Topical issues of drug safety monitoring in the Russian Federation. Obstetrics and gynecology 20152:72-80 (In Russ.)].
21. Aagaard L, Strandell J, Melskens L, et al. Global patterns of adverse drug reactions over a decade – analyses of spontaneous reports to VigiBase. Drug Saf 2012;35(12):1171-82.

The socioeconomic burden of paracetamol adverse reactions over 10 years in Russia

G.I. Siraeva[1,2], A.S. Kolbin[1], A.A. Kalyapin[3], Y.E. Balykina[4]

[1]Pavlov St-Petersburg State Medical University, St. Petersburg,
[2]Eco-Safety Research Center, St. Petersburg, [3]IQVIA LLC, St. Petersburg,
[4]St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Aim. To evaluate the socioeconomic burden of paracetamol adverse reactions.

Material and methods. We used the national database “Pharmacovigilance” as a register of paracetamol adverse reactions and calculated direct medical costs (hospitalization, stay in intensive care unit, calling an ambulance) and direct non-medical costs (temporal disability) associated with adverse drug reactions.

Results. Depending on scenario (i.e. hospitalizaion to general department or transfer to intensive care unit), the socioeconomic burden of paracetamol adverse reactions varied from 13 to 27 mln Rubles.

Conclusion. Even under the “worst” scenario (i.e. treatment in ICU), the costs of treatment for paracetamol ADRs did not exceed the cost of the drug itself, which amounted to about 8 bln Rubles over 10 years.

Keywords. *Paracetamol, adverse drug reactions, pharmacovigilance, pharmacoeconomics, burden, socioeconomic burden.*

Confict of interest: none declared.

Correspondence to: G. Siraeva. Piskarevskiy pr., 47, St-Petersburg 195067, Russia. syraevagulnara@gmail.com.

To cite: Siraeva GI, Kolbin AS, Kalyapin AA, Balykina YE. The socioeconomic burden of paracetamol adverse reactions over 10 years in Russia. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(3):60-66 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-60-66.

Индекс лекарственной устойчивости как критерий эффективности внедрения стратегии контроля антимикробной терапии

К.И. Карноух, Е.В. Ших, Н.Б. Лазарева

ФГАОУ ВО "Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова" (Сеченовский университет), Москва

Для корреспонденции: К.И. Карноух 119991, Москва, Трубецкая, 8/2. comefl@yandex.ru.

Для цитирования: Карноух К.И., Ших Е.В., Лазарева Н.Б. Индекс лекарственной устойчивости как критерий эффективности внедрения стратегии контроля антимикробной терапии. Клин фармакол тер 2022;31(3):67-73 [Karnoukh KI, Shikh EV, Lazareva NB. The drug resistance index as an indicator for the impact of antimicrobial stewardship program implementation. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(3):67-73 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-67-73.

Одним из наиболее эффективных способов повышения качества антибактериальной терапии считают внедрение в стационарах программы контроля антимикробной терапии, в нашей стране известной как "Стратегия контроля антимикробной терапии" (СКАТ).

Цель. Оценка динамики индекса лекарственной устойчивости (ИЛУ), отражающего уровень резистентности отдельных патогенов и потребление антимикробных препаратов в многопрофильном стационаре, на фоне реализации программы СКАТ, а также во время пандемии COVID-19.

Материал и методы. Ретроспективное исследование медицинских карт пациентов, госпитализированных в ГКБ №4 г. Москвы с 4-го квартала 2018 г. по 4-й квартал 2020 г. Анализировали демографические показатели, данные о потреблении антибактериальных препаратов и микробиологические данные и рассчитывали ИЛУ поквартально.

Результаты. Были проанализированы медицинские карты 593 пациентов в возрасте в среднем 67,3±9,9 лет. Всего было выделено 1425 этиологически значимых патогенов, среди которых преобладали *K. pneumoniae* и *A. baumanii*. Значения ИЛУ *A. baumanii* и *P. aeruginosa* оставались высокими на протяжении всего исследования. В то же время ИЛУ *K. pneumoniae* снизился во время функционирования программы СКАТ с 0,81 до 0,66 ($p<0,05$) и увеличился во время пандемии COVID-19 до 0,90 ($p<0,05$). ИЛУ *E. coli* также достоверно увеличился во время пандемии с 0,38 до 0,67 ($p<0,05$). Для *S. aureus* и *E. faecium* зафиксировано снижение ИЛУ к концу функционирования СКАТ с 0,43 до 0,20 и с 0,54 до 0,38, соответственно ($p<0,05$ в обоих случаях). Во время пандемии COVID-19 отмечено значительное увеличение ИЛУ *S. aureus* до 0,60 ($p<0,05$).

Заключение. Реализация программы СКАТ способствует снижению ИЛУ части ключевых патогенов. Во время пандемии COVID-19 отмечена негативная динамика ИЛУ, что указывает на важность выполнения принципов СКАТ в стационарах, перепрофилированных для лечения пациентов с COVID-19.

Ключевые слова. *Стратегия контроля антимикробной терапии, индекс лекарственной устойчивости, антибиотикорезистентность, нозокомиальные инфекции.*

Одной из ведущих глобальных проблем мирового здравоохранения в 21 веке является антибиотикорезистентность [1], которая сопровождается увеличением расходов на здравоохранение, длительности госпитализации, заболеваемости и смертности [2]. Данная проблема наиболее актуальна для микроорганизмов, являющихся ведущими возбудителями внутрибольничных инфекций, таких как Enterococcus spp., *Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* и Enterobacter spp. (группа ESKAPE). У этих патогенов может быть развиться резистентность ко многим антибиотикам, которая ограничивает возможность лечения больных и увеличивает риск летального исхода. По данным крупного систематического обзора и мета-анализа, инфекции, вызванные патогенами группы ESKAPE, ассоциированы с самым высоким риском смертности (отношение шансов 3,217; 95% доверительный интервал 2,395-4,321; $p=0,001$) [3].

На прогрессирование антибиотикорези-

стентности влияют различные факторы, прежде всего ненадлежащее применение антибиотиков [4]. Главным образом это необоснованное назначение антибактериальных препаратов, усиливающее так называемый параллельный ущерб, который способствует селекции полирезистентных штаммов микроорганизмов и тем самым ускоряет распространение антибиотикорезистентности [5]. Например, выявлена статистически значимая корреляция между уровнем резистентности представителей семейства Enterobacteriaceae к цефалоспоринам 3-го поколения, особенно продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), и потреблением этих препаратов [6,7]. Более широкое использование фторхинолонов коррелирует с повышением частоты резистентности к ципрофлоксацину у грамотрицательных бактерий [6,8]. Также установлена взаимосвязь между потреблением карбапенемов и резистентностью к ним у грамотрицательных микроорганизмов [9,10]. Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что любое необоснованное назначение антибактериального препарата негативно влияет на ситуацию с антибиотикорезистентностью как в отдельном стационаре, так и на данную проблему в целом.

Отдельно стоит отметить негативный эффект пандемии COVID-19 на антибиотикорезистентность, так как доля госпитализированных пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией, которым назначали антибактериальную терапию, значительно превышала долю пациентов с зарегистрированной бактериальной инфекцией [11,12]. Избыточное назначение антибактериальных препаратов создает благоприятные условия для прогрессирования антибиотикорезистентности, поэтому крайне важно иметь актуальные данные о потреблении антибиотиков и устойчивости к ним с целью оценки динамики и дальнейшего улучшения надлежащего использования антибиотиков.

Одним из наиболее эффективных способов повышения качества проводимой антибактериальной терапии считают реализацию в стационарах так называемых “программ контроля антимикробной терапии” (*Antimicrobial stewardship programmes* – ASP). Ключевые задачи таких программ – контроль антибиотикорезистентности, потребления антимикробных препаратов и обеспечение качественной медицинской помощи пациентов с инфекцией. Многочисленные систематические обзоры и мета-анализы продемонстрировали, что данные программы оказывают положительное влияние на показатели выживаемости в стационаре [13,14], профиль резистентности ключевых патогенов [14,15] и частоту развития нозокомиальных инфекций [16].

В нашей стране с 2011 г. реализуется программа СКАТ (Стратегия и контроль антимикробной терапии) [17], которая представляет собой комплекс мероприятий, направленных на рациональное применение антимикробных средств, сдерживание антибиотикорезистентности и контроль инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Ключевым элементом, определяющим успешность реализации программы СКАТ, является наличие в стационаре службы клинической фармакологии, основными задачами которой являются контроль проводимой антибактериальной терапии (в первую очередь, разработка протоколов эмпирической терапии и ограничительные мероприятия по использованию антибиотиков) и мониторинг антибактериальной резистентности ключевых возбудителей. Важное значение для оценки эффективности применения антибактериальных препаратов в стационаре имеет определение индекса лекарственной устойчивости (ИЛУ) в динамике. Этот индикатор объединяет данные об использовании антибиотиков и уровне резистентности конкретного микроорганизма и позволяет получить представление о том, насколько антибиотики, используемые в стационаре, соответствуют профилям резистентности патогенов [18,19]. На основании ИЛУ можно оценить динамику антибиотикорезистентности в конкретном стационаре и выявить потенциальное избыточное или недостаточное потребление того или иного класса противомикробного препарата в исследуемый период времени.

Целью исследования была оценка динамики ИЛУ на фоне внедрения и реализации программы СКАТ в многопрофильном стационаре, а также во время пандемии COVID-19.

Материал и методы

Дизайн исследования. Ретроспективный анализ историй болезней пациентов, госпитализированных в ГКБ №4 Департамента здравоохранения г. Москвы с 4-го квартала 2018 г. по 4-й квартал 2020 г.

В 4-м квартале 2018 г. в стационаре начала функционировать служба клинической фармакологии (0,5 ставки врача-клинического фармаколога на 1040 мест коечного фонда многопрофильного стационара, оказывающего неотложную и плановую медицинскую помощь), а с первого квартала 2019 г. была внедрена программа СКАТ. В связи с недостаточным обеспечением стационара клиническими фармакологами были внедрены рекомендованные СКАТ протоколы эмпирической антибактериальной терапии основных видов инфекций (нижних дыхательных путей, кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей, органов брюшной полости, кровотока, сепсиса), основанные на стратификации пациентов в соответствии с риском инфицирования резистентными возбудителями. Программа инфекционного контроля предусматривала улучшение гигиены медперсонала и обследование пациентов, поступавших в реанимационные отделения стационара из других лечебных учреждений, на предмет колонизации антибиотикорезистентными штаммами микроорганизмов. В образовательных целях регулярно проводились обучающие мероприятия для врачей, посвященные вопросам рациональной антибактериальной терапии вышеуказанных инфекций. Еще одним элементом СКАТ стал внутренний аудит с целью своевременного выявления системных ошибок.

В апреле 2020 г. стационар был перепрофилирован и функционировал в режиме оказания медицинской помощи исключительно пациентам с COVID-19. В этой связи было принято административное решение о прекращении функционирования программы СКАТ и упразднении должности клинического фармаколога в связи с экономической неце-

ТАБЛИЦА 1. Структура ключевых возбудителей бактериальных инфекций, n (%)

Патоген	4 кв. 2018	1 кв. 2019	2 кв. 2019	3 кв. 2019	4 кв. 2019	1 кв. 2020	2 кв. 2020	3 кв. 2020	4 кв. 2020
A. baumanii	39 (23,6)	26 (19,4)	32 (21,8)	27 (18,5)	51 (23,4)	29 (19,7)	62 (29,2)	17 (12,1)*	13 (11,2)*
K. pneumoniae	67 (40,6)	35 (26,1)*	47 (32,0)	58 (39,7)	65 (29,8)*	53 (36,1)	52 (24,5)*	34 (24,3)*	35 (30,2)
P. aeruginosa	10 (6,1)	15 (11,2)	12 (8,2)	18 (12,3)	24 (11,0)	19 (12,9)*	17 (8,0)	11 (7,9)	7 (6,0)
E. coli	9 (5,5)	17 (12,7)*	14 (9,5)	7 (4,8)	19 (8,7)	5 (3,4)	9 (4,2)	19 (13,6)*	16 (13,8)*
S. aureus	14 (8,5)	13 (9,7)	10 (6,8)	21 (14,4)	16 (7,3)	5 (3,4)*	15 (7,1)	7 (5,0)	9 (7,8)
E. faecalis	7 (4,2)	5 (3,7)	6 (4,1)	4 (2,7)	14 (6,4)	3 (2,0)	21 (9,9)*	13 (9,3)*	9 (7,8)
E. faecium	8 (4,8)	15 (11,2)*	14 (9,5)	5 (3,4)	12 (5,5)	21 (14,3)*	15 (7,1)	16 (11,4)*	13 (11,2)*
Другие Грам (+) патогены**	11 (6,7)	8 (6,0)	12 (8,2)	6 (4,1)	17 (7,8)	12 (8,2)	21 (9.9)	22 (15,7)*	14 (12,1)
Всего	165	134	147	146	218	147	212	140	116

Примечание: *p<0,05 между оцениваемым перидом и 4-й кварталом 2018 г. ***S. haemolyticus, S. epidermidis, S. hominis и S. capitis*

лесообразностью. Таким образом, нами были проанализированы ретроспективные данные о реализации программы СКАТ от момента начала функционирования службы клинической фармакологии до прекращения ее работы в начале пандемии COVID-19, определены основные изменения в потреблении антибактериальных препаратов и динамике ИЛУ как ключевого индикатора эффективности антибактериальной терапии в допандемийном периоде и на фоне пандемии COVID-19.

Определение ИЛУ. Для расчета ИЛУ были использованы полученные из медицинских карт данные о потреблении антибактериальных препаратов и антибиотикорезистентности основных выявленных патогенов. Потребление антибиотиков рассчитывали с помощью ATC/DDD методологии, рекомендованной ВОЗ [20]. На основании фактического применения антибактериальных препаратов в граммах и средних суточных доз (Defined Daily Dose – DDD) определяли общий объем потребления каждого антибактериального препарата и класса препаратов в целом. Для последующих вычислений полученное значение было рассчитано на 100 койко-дней. Расчеты были выполнены отдельно для каждого из анализируемых патогенов с учетом потенциально эффективных в их отношении препаратов. Информация о количестве койко-дней была получена из данных статистики лечебного учреждения. Расчеты для каждого класса антибактериальных препаратов проводились поквартально по формуле: потребление = (DDD × 100)/общий койко-день. Затем полученные для каждого класса антибактериальных препаратов значения объемов потребления суммировали и определяли частоту потребления по отношению к общему объему для каждого из анализируемых патогенов.

Далее был рассчитан собственно ИЛУ. Среди грамотрицательных микроорганизмов ИЛУ был определен для *K. pneumoniae, A. baumanii, P. aeruginosa* и *E. coli*, среди грамположительных – для *S. aureus, E. faecalis* и *E. faecium*. Для грамотрицательных патогенов ИЛУ рассчитывали как сумму показателей лекарственной резистентности ко всем используемым в анализируемый период классам антибактериальных препаратов, потенциально эффективных против оцениваемого возбудителя. Расчеты проводились по формуле: лекарственная резистентность = частота резистентных штаммов к определенному классу антибиотика х частота потребления препаратов данного класса. Для грамположительных патогенов ИЛУ рассчитывали как долю выделенных метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* и как долю выделенных ванкомицин-резистентных штаммов *E. faecalis* и *E. faecium*. ИЛУ оценивали поквартально. Минимально возможное значение данного индекса – 0, что означает полную чувствительность микроорганизма к потенциально эффективным против него препаратам. Максимально возможное значение – 1, что, наоборот, свидетельствует о том, что микроорганизм устойчив ко всем потенциально эффективным против него препаратам.

Также была определена структура ключевых возбудителей бактериальных инфекций у пациентов и динамика соотношения грамотрицательной и грамположительной флоры за анализируемый период. Анализ проводился для патогенов, выделенных из мокроты, бронхиального аспирата, мочи и крови пациентов. Для мокроты и бронхиального аспирата положительным результатом считали выделение этиологически значимого микроорганизма в концентрации более 10^4 КОЕ/мл, а для мочи – более 10^5 КОЕ/мл [21].

Все расчеты проводились в соответствии с методикой, изложенной в программе СКАТ [17].

Статистический анализ. Проводили описательный статистический анализ. Количественные показатели представлены в виде средних значений и среднеквадратических отклонений (M±m) Для определения достоверности различий использовали непарный критерий t (Стьюдента). Сравнение несвязанных групп по качественным признакам было проведено с помощью критерия χ^2. При проверке гипотез статистически значимыми результаты считали при уровне значимости p<0,05. Полученные результаты были обработаны с помощью компьютерной программы Excel (Microsoft, США).

Результаты

Были проанализированы медицинские карты 593 пациентов, в том числе 269 мужчин и 324 женщин в возрасте в среднем 67,3±9,9 лет. Всего было выделено 1425 этиологически значимых патогенов, среди которых доминировали *K. pneumoniae* и *A. baumanii* (табл. 1). В начале исследования отмечено преобладание грамотрицательной флоры, однако во время пандемии зафиксировано

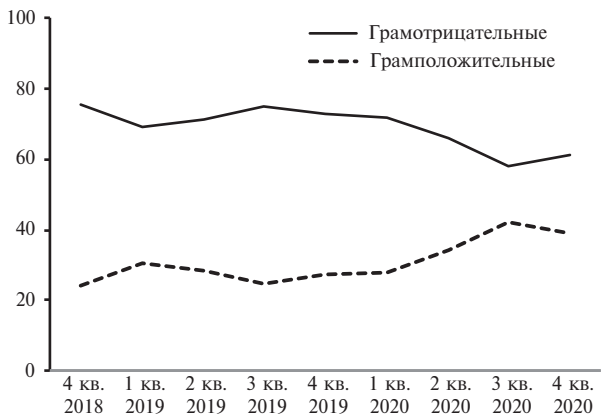
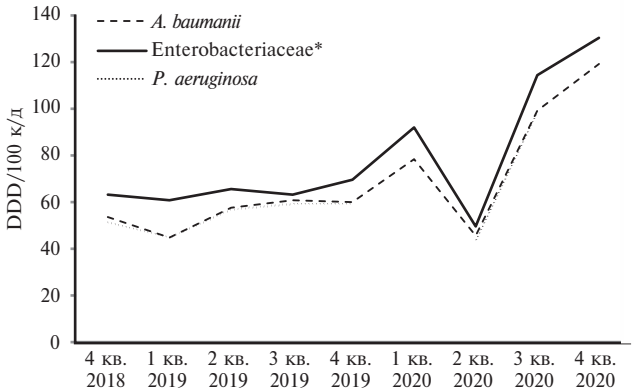


Рис. 1. Соотношение грамотрицательных и грамположительных возбудителей (доля в %) в исследуемом периоде



	4 кв. 2018	1 кв. 2019	2 кв. 2019	3 кв. 2019	4 кв. 2019	1 кв. 2020	2 кв. 2020	3 кв. 2020	4 кв. 2020
A. baumanii	53,2	45,1	57,4	60,7	59,9	77,9	45,3	99,0	118,9
Enterobacteriaceae*	63,1	61,1	65,5	63,2	69,8	91,5	49,5	114,1	129,9
P. aeruginosa	51,0	45,0	56,9	58,8	59,3	77,9	43,2	98,6	116,3

Рис. 2. Динамика объема потребления антибактериальных препаратов, потенциально эффективных в отношении грамотрицательных микроорганизмов. **K. pneumoniae* и *E. coli.* Анализируемые антибактериальные препараты: аминогликозиды, фторхинолоны, защищенные пенициллины, незащищенные цефалоспорины III-IV поколений, цефоперазон/сульбактам, карбапенемы, полимиксин B

снижение разрыва между частотой выделения грамотрицательных и грамположительных возбудителей (рис. 1).

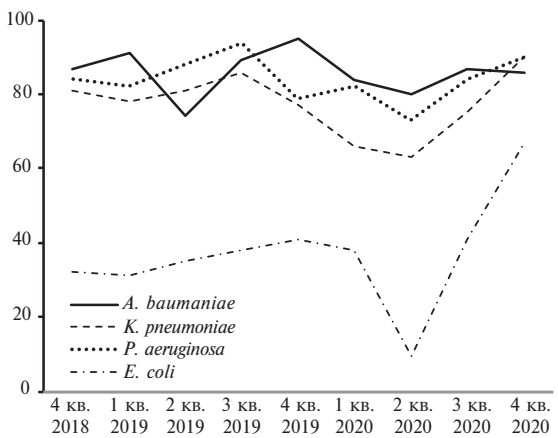
Во время функционирования программы СКАТ объем потребления антибактериальных препаратов, потенциально эффективных в отношении ключевых грамотрицательных патогенов, оставался стабильно низким (рис. 2). Однако он увеличился после перепрофилирования стационара и достиг максимума в 4-м квартале 2020 г. – 129,9 DDD/100 к/д для представителей семейства Enterobacteriacae, 118,9 DDD/100 к/д для *A. baumanii* и 116,3 DDD/100 к/д для *P. aeruginosa*. Во 2-м квартале 2020 г. стационар проходил процесс перепрофилирования, поэтому данные о потреблении антибиотиков в этом квартале не учитывали.

В отношении ИЛУ ключевых грамотрицательных микроорганизмов выявлена неоднородная динамика (рис. 3). Значения ИЛУ *A. baumanii* и *P. aeruginosa* существенно не изменились во время исследования (как до, так и во время пандемии). В то же время выявлена тенденция к увеличению ИЛУ представителей семейства Enterobacteriacae во время пандемии. Значения этого показателя для *K. pneumoniae* и *E. coli* достигли максимальных значений в 4-м квартале 2020 г. (0,90 и 0,67, соответственно). Были выявлены статистически значимые различия по сравнению с показателями в конце функционирования программы СКАТ (1-й квартал 2020 г.; $p<0.05$ для обоих патогенов). При этом минимальный ИЛУ для *K. pneumoniae* был зафиксирован в конце функционирования программы СКАТ (0,66). Различия с исходным периодом (4-й квартал 2018 г.) оказались статистически значимыми ($p<0,05$).

Для лечения инфекций, вызванных грамположительными возбудителями, применяли ванкомицин и линезолид (суммарный объем потребления за весь период исследования 71,0 и 58,4 DDD/100 к/д, соответственно). Значения объема потребления этих антибиотиков в отдельных кварталах были вариабельными, что отражало наличие или отсутствие того или иного препарата в аптеке лечебного учреждения (рис. 4). При наличии обоих препаратов предпочтение отдавали ванкомицину, а линезолид применяли как препарат второй линии, что объяснялось экономическими причинами.

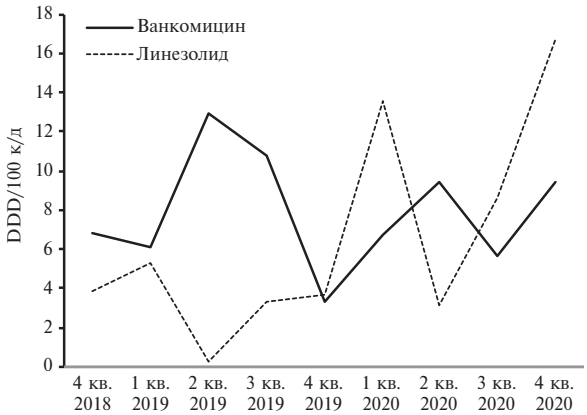
В отношении ИЛУ ключевых грамположительных патогенов зафиксирована разнонаправленная динамика. Для *E. faecalis* данный показатель на протяжении всего периода исследования оставался низким. Максимальное значение (0,20) было зафиксировано во 2-м квартале 2019 г. (рис. 5). Для *S. aureus* в период функционирования программы СКАТ отмечалась тенденция к снижению ИЛУ до минимальных значений в 4-м квартале 2019 г. и 1-м квартале 2020 г. (0,17 и 0,20, соответственно) и последующим повышением во время пандемии COVID-19 с достижением максимального значения в 4-м квартале 2020 г. (0,60). Различия между исходным периодом и периодом конца функционирования программы СКАТ, а также между 4-м кварталом 2020 г. и периодом конца функционирования программы СКАТ оказались статистически значимыми ($p<0,05$).

ИЛУ *E. faecium* существенно не менялся на протяжении всего анализируемого периода. Для этого возбудителя были характерными самые высокие значения ИЛУ среди оцениваемых грамположительных патогенов. При этом, как и для *S. aureus*, минимальное значение ИЛУ было зафиксировано в конце периода функционирования программы СКАТ (0,38), а на фоне пандемии было выявлено повышение данного показателя до 0,55 в 4-м квартале 2020 г. ($p<0.05$).



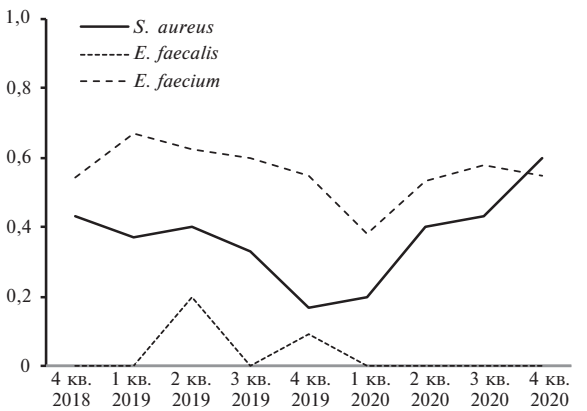
	4 кв. 2018	1 кв. 2019	2 кв. 2019	3 кв. 2019	4 кв. 2019	1 кв. 2020	2 кв. 2020	3 кв. 2020	4 кв. 2020
A. baumaniae	0,87	0,91	0,74	0,89	0,95	0,84	0,80	0,87	0,86
K. pneumoniae	0,81	0,78	0,81	0,86	0,77	0,66*	0,63	0,75	0,90**
P. aeruginosa	0,84	0,82	0,88	0,94	0,79	0,82	0,73	0,84	0,90
E. coli	0,32	0,31	0,35	0,38	0,41	0,38	0,10	0,41	0,67**

Рис. 3. Динамика индекса лекарственной устойчивости грамотрицательных микроорганизмов. *$p<0,05$ между оцениваемым периодом и 4-м кварталом 2018 г. **$p<0,05$ между оцениваемым периодом и 1-м кварталом 2020 г.



	4 кв. 2018	1 кв. 2019	2 кв. 2019	3 кв. 2019	4 кв. 2019	1 кв. 2020	2 кв. 2020	3 кв. 2020	4 кв. 2020
Ванкомицин	6,83	6,13	12,95	10,73	3,27	6,70	9,40	5,63	9,40
Линезолид	3,85	5,32	0,21	3,32	3,64	13,60	3,10	8,57	16,70

Рис. 4. Динамика объема потребления антибактериальных препаратов, применяемых для лечения инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами



	4 кв. 2018	1 кв. 2019	2 кв. 2019	3 кв. 2019	4 кв. 2019	1 кв. 2020	2 кв. 2020	3 кв. 2020	4 кв. 2020
S. aureus	0,43	0,37	0,40	0,33	0,17	0,20*	0,40	0,43	0,60**
E. faecalis	0	0	0,20	0	0,09	0	0	0	0
E. faecium	0,54	0,67	0,63	0,60	0,55	0,38*	0,53	0,58	0,55**

Рис. 5. Динамика индекса лекарственной устойчивости грамположительных микроорганизмов. *p<0,05 между оцениваемым периодом и 4-м кварталом 2018 г. **p<0,05 между оцениваемым периодом и 1-м кварталом 2020 г.

Обсуждение

Внедрение программы СКАТ позволило добиться умеренного эффекта в виде снижения ИЛУ части ключевых патогенов. При этом пандемия COVID-19 отрицательно сказывалась на значениях данного индекса.

Важно упомянуть некоторые нюансы реализации программы СКАТ в ходе данного исследования. Основным документом, регламентирующим деятельность службы клинической фармакологии, является Приказ Минздравсоцразвития России от 22 ноября 2010 г. № 1022н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “клиническая фармакология” [22]. В соответствии с Приложением 3, рекомендованным штатным нормативом является 1 ставка клинического фармаколога на 250 коек. Таким образом, для исследуемого стационара расчетный норматив для оказания медицинской помощи по профилю “клиническая фармакология” должен был составлять 4,0 ставки клинического фармаколога при выделенных службе клинической фармакологии 0,5 ставки, что было недостаточным для многопрофильного стационара, оказывающего неотложную помощь. В этой связи программа СКАТ была реализована в ограниченном формате. В частности, не были организованы непрерывный микробиологический мониторинг и создание паспорта локальной антибиотикорезистентности стационара. Реализация программы СКАТ главным образом заключалась в консультациях клинического фармаколога по вопросам применения антибиотиков, оптимизации стандартных протоколов антимикробной терапии с учетом стратификации пациентов и особенностей каждого клинического случая, участии клинического фармаколога в консилиумах и регистрации нежелательных лекарственных реакций при применении антибактериальных препаратов.

Следует обратить внимание на различия в потреблении антибактериальных препаратов между периодом функционирования программы СКАТ и пандемийным периодом. Во время пандемии COVID-19 было выявлено значительное увеличение объема потребления потенциально эффективных препаратов в отношении грамотрицательных микроорганизмов. Этот рост был в основном связан с увеличением потребления фторхинолонов (с 21,38-2,43 DDD/100 к/д в 3-м и 4-м кварталах 2019 г. до 42,49-48,48 DDD/100 к/д в аналогичные периоды 2020 г.). Именно этим можно объяснить тот факт, что максимальные значения ИЛУ для *K. pneumoniae* и *E. coli* были выявлены в 3-м и 4-м кварталах 2020 г., когда резистентность данных патогенов к фторхинолонам составила, соответственнно, 0,94 и 0,91 для *K. pneumoniae* и 0,53 и 0,81 для *E. coli* при доле потребления фторхинолонов в общей структуре потребления антибактериальных препаратов 0,372 и 0,375, соответственно. Для сравнения, лекарственная резистентность к карбапенемам для *K. pneumoniae* в 3-м и 4-м квартале 2020 г. составила 0,61 и 0,86, соответственно, при доле потребления этих препаратов 0,292 и 0,188, а лекарственная резистентность к аминогликозидам в те же временные периоды – 0,68 и 0,66 при доле потребления 0,107 в 3-м квартале 2020 г. и при отсутствии аминогликозидов в структуре потребления антибактериальных препаратов в 4-м квартале 2020 г. Наиболее активное применение антибактериальных препаратов, значительно уступающим по эффективности представителям других классов, безусловно, является нерациональным и требует коррекции в виде уменьшения потребления фторхинолонов и увеличения потребления аминогликозидов и карбапенемов. Зависимость между потреблением фторхинолонов и резистентностью микроорганизмов подтверждается результатами многих других исследований [23-26]. Следует отметить, что для *K. pneumoniae* значение ИЛУ было минимальным в период функционирования СКАТ. Это указывает на

успешность реализации программы, так как по данным крупного систематического обзора достичь снижения антибиотикорезистентности хотя бы одного ключевого патогена удается не более чем в 50% случаев [27].

Более оптимистичные данные были получены в ряде отечественных исследований, в которых оценивали результаты реализации программы СКАТ. Так, по данным М.А. Чукиной и соавт., через 2 года после внедрения программы СКАТ было достигнуто снижение ИЛУ всех ключевых грамотрицательных и грамположительных патогенов (*K. pneumoniae, A. baumanii, P. aeruginosa, E. coli, S. aureus, E. faecium, E. faecalis*) [28]. Однако в данном случае была внедрена более широкая программа, в частности, для отделений был создан паспорт локальной резистентности, что позволило точнее регулировать потребление тех или иных классов антибактериальных препаратов. Также можно выделить исследование О.Э. Карпова и соавт., которые изучали результаты программы СКАТ на основе создания реестра микроорганизмов. С 2012 по 2015 г. ИЛУ ключевых грамотрицательных патогенов (*A. baumanii, K. pneumoniae* и *P. aeruginosa*) существенно снизился [29]. Полученные данные подчеркивает важность более активной административной поддержки СКАТ

Существенной динамики ИЛУ других ключевых грамотрицательных патогенов, а именно *A. baumanii* и *P. aeruginosa*, выявлено не было. На протяжении всего исследования значения его оставались стабильно высокими. Во многом это можно объяснить тем, что в структуре потребления антибактериальных препаратов лидирующие позиции занимали фторхинолоны, уровень резистентности к которым был значительно выше, чем к уступающим им по частоте назначения карбапенемам и аминогликозидам. Однако вследствие ограниченной реализации программы СКАТ и отсутствия паспорта локальной резистентности в отделениях данная информация стала доступной только ретроспективно. Снижение частоты потребления фторхинолонов и повышение частоты потребления карбапенемов и аминогликозидов могло бы способствовать снижению значений ИЛУ *A. baumanii* и *P. aeruginosa*. Другой вариант – повышение частоты потребления полимиксина В, к которому была зафиксирована наименьшая лекарственная резистентность данных патогенов среди всех используемых антибактериальных препаратов.

Среди грамположительных патогенов следует отметить высокую долю ванкомицин-резистентных штаммов *E. faecium* и увеличивавшуюся во время пандемии COVID-19 долю метициллин-резистентных штаммов *S. aureus*. При этом за время функционирования программы СКАТ удалось достичь минимальных значений ИЛУ *S. aureus*, что можно считать положительным результатом частичного внедрения программы. С учетом того, что в общей структуре патогенов отмечается тенденция к увеличению доли грамположительной флоры на фоне пандемии COVID-19 данные результаты приобретают особую актуальность. При этом доля метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* при увеличении потребления линезолида имеет тенденцию к снижению, поэтому предпочтение следует отдавать этому препарату [30].

Ограничения исследования

Результаты ретроспективного анализа были получены с учетом локального микробиологического “пейзажа”, который может отличаться в других лечебных учреждениях.

Заключение

Внедрение программы СКАТ способствует снижению ИЛУ части ключевых патогенов. Во время пандемии COVID-19 отмечена негативная динамика этого показателя, что указывает на важность выполнения принципов СКАТ во всех стационарах, в том числе перепрофилированных для лечения пациентов с COVID-19.

Конфликт интересов: нет.

1. Toner E, Adalja A, Gronvall GK, et al. Antimicrobial resistance is a global health emergency. Health Secur 2015;13(3):153-55.
2. Gulen TA, Guner R, Celikbilek N, et al. Clinical importance and cost of bacteremia caused by nosocomial multi drug resistant acinetobacter baumannii. Int J Infect Dis 2015;38:32-5.
3. Founou RC, Founou LL, Essack SY. Clinical and economic impact of antibiotic resistance in developing countries: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017;12(12):e0189621.
4. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. Pathog Glob Health 2015;109(7):309-18.
5. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data [published correction appears in Lancet Infect Dis 2017;17(9):897.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals. EFSA Journal 2015;13(1):4006.
7. Chaouch C, Hassairi A, Riba M, Boujaafar N. Relations entre la resistance bacterienne et la consommation des antibiotiques [Association between bacterial resistance and antimicrobial consumption]. Ann Biol Clin (Paris) 2014;72:555-60.
8. Zemkova M, Kotlarova J, Merka V, et al. Emergence of fluoroquinolone resistance in Escherichia coli isolates at the department of clinical hematology. New Microbiol 2007;30(4):423-30.
9. Voor In't Holt AF, Severin JA, Lesaffre EM, Vos MC. A systematic review and meta-analyses show that carbapenem use and medical devices are the leading risk factors for carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 2014;58(5):2626-37.
10. Plüss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, et al. Impact of antibiotic use on carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: is there a role for antibiotic diversity? Antimicrob Agents Chemother 2013;57(4):1709-13.
11. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with Coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. Clin Infect Dis 2020;71(9):2459-68.
12. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect 2020;26(12):1622-9.
13. Davey P, Marwick CA, Scott CL, et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev 2017;2(2): CD003543.
14. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, et al. Systematic review and meta-analysis of clinical and economic outcomes from the implementation of hospital-based antimicrobial stewardship programs. Antimicrob Agents Chemother 2016;60(8): 4840-52.
15. Cai T, Verze P, Brugnolli A, et al. Adherence to European Association of Urology Guidelines on prophylactic antibiotics: an important step in antimicrobial stewardship. Eur Urol 2016;69(2):276-83.
16. Baur D, Gladstone BP, Burkert F, et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and Clostridium difficile infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2017;17(9):990-1001.
17. Яковлев С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В., и др. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. М.: Издательство “Перо”, 2018. 156 с.
18. Laxminarayan R, Klugman KP. Communicating trends in resistance using a drug resistance index. BMJ Open 2011;1(2):e000135.
19. Klein EY, Tseng KK, Pant S, Laxminarayan R. Tracking global trends in the effectiveness of antibiotic therapy using the Drug Resistance Index. BMJ Glob Health 2019;4(2):e001315.

20. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment, Oslo, 2021. Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/guidelines/
21. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control 2008;36(5):309-32.
22. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Приказ от 22 ноября 2010 г. N 1022н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю "клиническая фармакология". https://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdravsotsrazvitija-rf-ot-22112010-n-1022n/.
23. Rose L, Coulter MM, Chan S, et al. The quest for the best metric of antibiotic use and its correlation with the emergence of fluoroquinolone resistance in children. Pediatr Infect Dis J 2014;33(6):e158-61.
24. Ryu S, Klein EY, Chun BC. Temporal association between antibiotic use and resistance in *Klebsiella pneumoniae* at a tertiary care hospital. Antimicrob Resist Infect Control 2018;7:83.
25. Boni S, Marin GH, CampaЦa L, et al. Association between consumption of fluoroquinolones and carbapenems and their resistance rates in *Pseudomonas aeruginosa* in Argentina. Interdiscip Perspect Infect Dis 2022;2022:3924212.
26. Wu HH, Liu HY, Lin YC, et al. Correlation between levofloxacin consumption and the incidence of nosocomial infections due to fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli*. J Microbiol Immunol Infect 2016;49(3):424-9.
27. Nathwani D, Varghese D, Stephens J, et al. Value of hospital antimicrobial stewardship programs [ASPs]: a systematic review. Antimicrob Resist Infect Control 2019;8:35.
28. Чукина М.А., Вистовская Н.В., Лукина М.В., Журавлева М.В. Реализация программы Стратегии и контроля антимикробной терапии в Российском научном центре им. академика Б. В. Петровского. Антибиотики и химиотерапия 2020;9-10:44-50 [Chukina MA, Vistovskaya NV, Lukina MV, Zhuravleva MV. Strategy and Control of Antimicrobial Therapy Program шmplementation at the Petrovsky National Research Center of Surgery. Antibiotics and Chemotherapy 2020;65(9-10):44-50 (In Russ.)]
29. Карпов О.Э, Гусаров В.Г., Лашенкова Н.Н. и др. Реестр микроорганизмов как инструмент автоматизированного планирования потребления антибиотиков и контроля антибиотикорезистентности в отделениях реаниматологии и профильных отделениях. Общая реаниматология 2016;12(6):39-48 [Karpov OE, Gusarov VG, Lashenkova NN, et al. Register of microorganisms as a tool for automated antibiotics consumption planning and monitoring of antibiotic resistance in intensive care units and specilized hospital departments. General Reanimatology 2016;12(6):39-48 (In Russ.)].
30. Lai CC, Chu CC, Cheng A, et al. Correlation between antimicrobial consumption and incidence of health-care-associated infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus and vancomycin-resistant enterococci at a university hospital in Taiwan from 2000 to 2010. J Microbiol Immunol Infect 2015;48(4):431-6.

The drug resistance index as an indicator for the impact of antimicrobial stewardship program implementation

K.I. Karnoukh, E.V. Shikh, N.B. Lazareva

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Aim. To assess the changes in the drug resistance index (DRI), a composite measure that combines the level of resistance of individual pathogens with the extent of antimicrobial drugs consumption in a multidisciplinary hospital, after implementation of the antimicrobial stewardship program (AMSP) and during COVID-19 pandemic.

Material and methods. In a retrospective study, we analyzed the medical records of patients hospitalized from the 4th quarter of 2018 to the 4th quarter of 2020. We used data on consumption of antimicrobial drugs and resistance of identified pathogens to calculate DRI over aforementioned period. AMSP was implemented in the 1st quarter of 2019, whereas the hospital was repurposed for the treatment of COVID-19 patients in the 2nd quarter of 2020.

Results. Over studied period, a total of 1,425 etiologically significant pathogens were isolated from 593 patients (average age 67.3 ± 9.87 years, 324 females), mostly *K. pneumoniae* и *A. baumanii*. DRI for *A. baumanii* и *P. aeruginosa* remained high during the study. DRI for *K. pneumoniae* decreased from 0.81 to 0.66 after implementation of AMSP ($p<0.05$) and increased up to 0.90 during COVID-19 pandemics. DRI for *E. coli* also increased during COVID-19 pandemic from 0.38 up to 0.67 ($p<0.05$). AMSP was associated with reduction in DRI for *S. aureus* from 0.43 to 0.20 and for *E. faecium* from 0.54 to 0.38 ($p<0.05$ in both cases). During COVID-19 pandemics, DRI for *S. aureus* increased up to 0.60 ($p<0.05$).

Conclusion. Implementation of AMSP contributed to reduction in DRI for certain key pathogens, whereas repurposing of the hospital for COVID-19 patients was associared with negative changes in their resistance patterns.

Key words. *Antimicrobial stewardship program, drug resistance index, antibiotic resistance, nosocomial infections.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: Karnoukh K. Trubetskaya 8/2, Moscow, 119991. comefl@yandex.ru.

To cite: Karnoukh KI, Shikh EV, Lazareva NB. The drug resistance index as an indicator for the impact of antimicrobial stewardship program implementation. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(3):67-73 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-67-73.

Потребление цефтриаксона и частота устойчивости энтеробактерий к цефалоспоринам — теория параллельного ущерба

А.С. Федоренко[1,2], А.Т. Бурбелло[1], М.В. Покладова[1], М.А. Коростелева[1]

[1]ФГБУ ВО "СЗГМУ им. И.И. Мечникова" Минздрава России, Санкт-Петербург, [2]ФГБУ ВО СГМУ Минздрава России, Архангельск

Для корреспонденции: А.С. Федоренко, 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47. anastasiya.fedorenko@szgmu.ru.

Для корреспонденции: Федоренко А.С., Бурбелло А.Т., Покладова М.В., Коростелева М.А. Потребление цефтриаксона и частота устойчивости энтеробактерий к цефалоспоринам — теория параллельного ущерба. Клин фармакол тер 2022;31(3):74-76 [Fedorenko A, Burbello A, Pokladova M. Consumption of ceftriaxone in a hospital and Enterobacteriaceae resistance to cephalosporins - the theory of parallel damage. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(3):74-76 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-74-76.

Цель. Определить взаимосвязь объема использования цефтриаксона и частоты выявления устойчивых к цефалоспоринам 3 поколения энтеробактерий в многопрофильном стационаре.

Материал и методы. С помощью базы рутинных посевов (Whonet) определяли частоту выявления энтеробактерий, устойчивых к цефалоспоринам. Объем использованного цефтриаксона, выраженный в DDD/100 койко-дней (к/д), оценивали по общему расходу лекарственных препаратов в 2014-2018 гг. с помощью ATX/DDD анализа. Для оценки рациональности применения цефтриаксона проведен анализ медицинских карт пациентов медицинской организации.

Результаты. С помощью ATC/DDD анализа, данных локального микробиологического мониторинга, а также анализа медицинских карт стационарных пациентов отделений хирургии показана взаимосвязь объема использования антибиотика и роста резистентности микроорганизмов. Представлена роль образовательных мероприятий, проводимых клиническими фармакологами, с параллельным внедрением протоколов антибиотикопрофилактики. Установлена возможность снижения частоты инфекций, вызванных резистентными к цефалоспоринам энтеробактерий (на 11-20% в зависимости от отделения) на фоне снижения объема использования цефтриаксона, выраженного в DDD на 100 койко-дней в 4 раза в отделении реанимации и интенсивной терапии и в 30 раз в хирургическом отделении.

Заключение. Выявлен рост резистентности энтеробактерий к цефалоспоринам, в том числе у пациентов, поступающих из стационаров различных регионов. Уменьшение объема использования цефтриаксона способствует сдерживанию антибиотикорезистентности. Внедрение протоколов антибиотикопрофилактики с параллельным проведением образовательных мероприятий является эффективным методом инфекционного контроля в стационаре.

Ключевые слова. *Параллельный ущерб, ATC/DDD анализ, локальный микробиологический мониторинг, цефтриаксон, резистентность.*

В связи с большой социальной и экономической значимостью проблемы инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, в последние годы большое внимание уделяется концепции "параллельного ущерба", т.е. селекции полирезистентных штаммов микроорганизмов не только среди штаммов возбудителей, на которых была направлена антибактериальная терапия (АБТ), но и среди микроорганизмов не являющихся на определенный момент целью АБТ [3]. Согласно рекомендациям ВОЗ, необходимо осуществлять надзор за применением противомикробных средств [1,2]. Решение проблемы лечения внутрибольничных инфекций, вызванных полирезистентными бактериями, связано в основном не с ожиданием создания новых антибиотиков, а с разработкой и внедрением решительных и адекватных мер по сдерживанию антибиотикорезистетности [5].

В связи с этим особо актуальной становится работа клинических фармакологов как по мониторингу антибиотикорезистентности в стационаре, так и по разработке и внедрению протоколов антибактериальной профилактики и терапии, а также проведению обучающих занятий с врачами стационаров [4].

Целью исследования было изучение связи между объемом потребления цефтриаксона и частотой выявления устойчивых к цефалоспоринам 3 поколения энтеробактерий в многопрофильном стационаре.

ТАБЛИЦА 1. Объем использования цефтриаксона и частота обнаружения устойчивых к цефалоспоринам энтеробактерий в 2014-2018 гг.

Параметры	2014	2015	2016	2017	2018
Потребление цефтриаксона, DDD/100 к/д					
Отделение №1	6,9	1,2	1,4	0,2	0,2
Отделение №2	37	14	8	11	1,1
Отделение №3	43	37	39	22	8,7
Доля резистентных к цефалоспоринам энтеробактерий, %					
Отделение №1	63	41	42	56	52
Отделение №2	86	72	62	64	66
Отделение №3	91	75	68	69	74

Примечание: отделение №1 – отделение гнойной травматологии; отделение №2 – отделение хирургии; отделение №3 – отделение реанимации для пациентов хирургического профиля

Материал и методы

Объем использованного цефтриаксона, выраженный в DDD/100 койко-дней (к/д), оценивали с помощью фармакоэпидемиологического анализа (ATX/DDD анализ) в 2014-2018 гг., а также по медицинским картам стационарного больного. Частоту обнаружения энтеробактерий, устойчивых к цефалоспоринам, определяли по базе данных рутинных посевов (Whonet).

Результаты

При проведении DDD анализа использования цефтриаксона в многопрофильном стационаре за период 2014-2018 гг. нами было установлено, что в зависимости от ограничительных мероприятий, проводимых в стационаре, изменяется объем использования цефтриаксона. В 2012 г. был пересмотрен и утвержден протокол антибиотикопрофилактики, ограничивающий использование цефтриаксона. В этом году объем его использования составлял 8,07 DDD/100 к/д, а на фоне соблюдения протокола антибиотикопрофилактики в 2013 г. он снизился на 5,8% до 7,6 DDD/100 к/д. Однако в 2014 г. использование цефтриаксона вновь увеличилось на 39% до 10,58 DDD/100 к/д. При анализе медицинских карт стационарных больных в хирургических отделениях выявлено использование цефтриаксона для антибиотикопрофилактики в нарушение утвержденных протоколов.

В 2014-2015 гг. отделением клинической фармакологии были проведены следующие мероприятия: переработка протокола антибиотикопрофилактики, создание памяток для каждого отделения хирургии, цикл лекций для хирургов об основных механизмах развития резистентности при неадекватном применение антибактериальных препаратов и принципах профилактического и лечебного использования антибиотиков. В 2015 г. объем использования цефтриаксона в стационаре снизился до 7,06 DDD/100 к/д (-33,2%). В последующие годы было отмечено дальнейшее снижение потребления цефтриаксона до 5,73 в 2016 г., 4,73 DDD/100 к/д в 2017 г. и 3,05 DDD/100 к/д в 2018 г.

Хотя объем использования цефтриаксона в 2017 и 2018 гг. снижался во всех хирургических отделениях, частота выявления энтеробактерий, резистентных к цефалоспоринам, несколько увеличилась (табл. 1). С целью определения возможных причин этого факта был проведен анализ медицинских карт пациентов поступавших в данные отделения. Было установлено что с 2017 г. увеличился поток пациентов поступивших из других стационаров города и регионов: 50, 78, 240 и 296 в 2015, 2016, 2017 и 2018 гг., соответственно. Анализ медицинских карт этих пациентов показал, что все они в предшествующие госпитализации в другие стационары получали массивную антибактериальную терапию, в том числе цефалоспоринами, а в день поступления у них опредялись резистентные к цефалоспоринам штаммы энтеробактерий. Полученные данные позволили предположить, что выявленный рост резистентности энтеробактерий в нашей больнице не был связан с объемом использования цефтриаксона в хирургических отделениях. Для подтверждения заноса инфекций из других медицинских учреждений всем поступающим пациентам, в особенности переведенных из других медицинских организаций города или поступивших на лечение из других регионов страны, были выполнены микробиологические исследования в день поступления, что позволило выделить пациентов, изначально поступивших в стационар с наличием резистентных к цефалоспоринам штаммов энтеробактерий.

Обсуждение

Рост резистентности микроорганизмов и развитие параллельного ущерба напрямую связаны с нерациональным применением антибактериальных препаратов. Важное значение для предупреждения распространения резистентных микроорганизмов имеют не только контроль за назначением антибактериальных препаратов в стационаре, но и обучающие мероприятия и внедрение протоколов применения антибиотиков [5]. Неблагоприятное влияние активного использования цефалоспоринов для профилактики и лечения инфекций в стационарах на рост резистентности энтеробактерий установлено в работах многих авторов [6-8].

Важное значение для предупреждения распространения резистентных микроорганизмов имеют не только контроль за назначением антибактериальных препаратов в стационаре, но и обучающие мероприятия и внедрение протоколов применения антибиотиков [5]. J. Rahal и соавт. показали, что снижение применения цефалоспоринов на 80% позволяет уменьшить частоту инфекций, вызванных *Klebsiella* spp., выделяющих бета-

лактамазы расширенно спектра [9]. В нашем исследовании для снижения количества инфекций, вызванных энтеробактериями, резистентными к цефалоспоринам III поколения, в хирургическом отделении на 20% потребовалось снижение объема потребления цефтриаксона в 30 раз. Следует отметить, что возложить ответственность по назначению всей антибактериальной терапии на клинического фармаколога невозможно, даже в рамках ограничительных мероприятий по применению антибактериальных препаратов резерва, а начало развития резистентности связано с рутинным назначением антибиотиков в отделениях различного профиля. Поэтому для предупреждения роста резистентности микроорганизмов важное значение имеет готовность врачей различных специальностей использовать антибактериальные препараты только при наличии показаний, в частности с целью короткой периоперационной антибиотикопрофилактики или при наличии клинических признаков инфекционного процесса.

При разработке стратегии сдерживания роста резистентности в медицинской организации необходимо не только внедрить протокол назначения антибактериальных препаратов, но и наладить обратную связь с клиницистами путем проведения образовательных мероприятий. Если врач будет задумываться о том, нужно ли назначить антибактериальный препарат пациенту и на какой срок, то будет достигнута основная цель – снижение распространения резистентных микроорганизмов.

Заключение

Снижение потребления цефтриаксона приводит к уменьшению частоты выявления устойчивых к нему энтеробактерий в рутинных посевах. Чтобы ограничить применение этого препарата, клинические фармакологи должны не только разработать протоколы антибиотикопрофилактики, но и проводить образовательную работу среди хирургов и врачей других специальностей. Мероприятия по сдерживанию распространения резистентности к цефалоспоринам среди энтеробактерий должны проводится повсеместно, так как ротация пациентов между стационарами постоянно возрастает, что сводит к минимуму результаты усилий по профилактике распространения антибактериальной резистентности, если они проводятся только в отдельных лечебных учреждениях.

Конфликт интересов: нет.

1. ВОЗ. Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2 Женева: ВОЗ, 2001 .http://www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_Russian.pdf
2. ВОЗ. Глобальная система по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам (GLASS) 2015. https://www.who.int/glass/en/
3. Козлов Р.С. Селекция резистентных микроорганизмов при использовании антимикробных препаратов: концепция “параллельного ущерба”. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2010;12(4):284-94 [Kozlov RS. Selection of resistance associated with the use of antimicrobial agents: collateral damage concept. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy 2010;12(4):284-94 (In Russ.)].
4. Приказ Минтруда РФ от 31.07.20220 №477н “Об утверждении профессионального стандарта “врач-клинический фармаколог”. https://minjust.consultant.ru/special/documents/document/47018.
5. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России. Российские национальные рекомендации. Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, С.В. Яковлева. М., 2012:1-94.
6. Asensio A., Oliver A., Gonzales-Diego P, et al. Outbreak of a multiresistant *K. pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as a risk factor for colonization and infection. Clin Infect Dis 2000;30:55-60.
7. Lautenbach E, Patel JB, Bilker WB, et al. Extended-spectrum beta-lactamase-producing E. coli and K. pneumoniae: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. Clin Infect Dis 2001;32:1162-71.
8. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. International prospective study of K. pneumoniae bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. Ann Intern Med 2004;140:26-32.
9. Rahal JJ, Urban C, Horn D, et al. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial Klebsiella. JAMA 1998;280(14):1233-7.

Consumption of ceftriaxone in a hospital and Enterobacteriaceae resistance to cephalosporins - the theory of parallel damage

A. Fedorenko[1,2], A. Burbello[1], M. Pokladova[1], M. Korosteleva[1]

[1]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, [2]Northern State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Arkhangelsk, Russia

Aim. To evaluate the relationship between consumption of ceftriaxone in a hospital and changes in resistance of enterobacteria to 3rd generation cephalosporins.

Material and methods. Over 2014 to 2018, we estimated ceftriaxone consumption in a multidisciplinary hospital using ATX/DDD analysis and changes in the occurrence of resistance to 3rd generation cephalosporins among Enterobacteriaceae spp. We studied medical records of patients to assess the indications for ceftriaxone administration.

Results. The results of ATC/DDD analysis and local microbiological data suggested that the use of ceftriaxone for antibiotic prophylaxis in surgical departments was associated with changes in resistance of Enterobacteriaceae. Implementation of antibiotic prophylaxis protocols and education of surgeons were shown to reduce consumpiton of cetriaxone. Four-fold reduction of ceftriaxone use in intensive care unit and 30-fold reduction of its use in surgical departments resulted in 11-20% decrease in the rate of infections induced by cephalosporin resistant enterobacteria.

Conclusion. Restriction of cetriaxone administration may prevent an increase in resistance of enterobacteria to cephalosporins. Antibiotic prophylaxis protocols and educational measures are essential for effective control of microorgansims resistance in a hospital.

Key words. *Ceftriaxone, resistance, ATC/DDD analysis, local microbiological monitoring.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: A.Fedorenko. Mechnikov North-Western State Medical University. Piskarevskiy Av., 47, Saint-Petersburg, 195067, Russia. anastasiya.fedorenko @szgmu.ru.

To cite: Fedorenko A, Burbello A, Pokladova M. Consumption of ceftriaxone in a hospital and Enterobacteriaceae resistance to cephalosporins - the theory of parallel damage. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2022;31(3):74-76 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2022-3-74-76.