

Трансдермальные терапевтические системы

От редакции

Трансдермальные терапевтические системы представляют собой альтернативный способ назначения тех лекарств, которые не могут быть введены иначе, или их традиционный пероральный путь назначения является менее эффективным. Кожа обладает превосходным барьерным свойством, что ограничивает типы молекул, которые могут быть через нее введены. Тем не менее, для лекарств, обладающих этими свойствами, способ трансдермальной доставки препарата обеспечивает непрерывное дозирование на протяжении продолжительного периода времени. Физические и химические свойства трансдермальных систем доставки позволяют назначать лекарства с большими размерами молекул, такие как протеины и другие биотехнологические продукты, которые на сегодняшний день могут вводиться в организм только с помощью болезненных и неудобных инъекций.

Процесс трансдермальной доставки лекарств

Кожа защищает тело от неблагоприятного внешнего воздействия. Это обеспечивается за счет труднопреодолимого барьера, который удерживает чужеродные молекулы от проникновения в организм. Также кожа является вместилищем для тканей и органов, регулирует температуру тела и первичную сенсорную чувствительность. Крайний слой кожи (роговой слой - stratum corneum) — основной компонент барьера для проникающих веществ. На рис. 1 представлена гистологическая структура кожи.

Огромное количество фармацевтических продуктов наносится на кожу. Такие препараты называют *топическими*, или *дерматологическими, средствами*. Несмотря на это, молекулы с соответствующими физико-химическими свойствами могут в небольшом количестве проникать через роговой слой, вызывая системный эффект. Эти продукты могут быть использованы в *трансдермальных системах доставки лекарств, или трансдермальных терапевтических системах*.

Трансдермальные терапевтические системы (ТТС) обеспечивают альтернативный способ назначения препаратов, которые не могут быть введены иначе, или их

традиционный пероральный путь введения менее эффективен из-за их нестабильности в ЖКТ, узкого терапевтического коридора или короткого периода полувыведения. В ТТС лекарственная молекула диффундирует из медикамента в поверхность кожи, затем препарат проходит сквозь роговой слой и достигает эпидермиса, а потом и дермы, где васкулярная сеть переносит его молекулы к органам.

Преимущества ТТС

Трансдермальная доставка лекарств имеет несколько преимуществ.

- В сравнении с пероральным назначением возможность обеспечить более быстрое действие лекарств.
- Возможность избежать проблем, связанных с пероральным приемом: инактивация или снижение активности лекарства в результате первого пассажа и желудочного метаболизма, а также связанные с этим неблагоприятные реакции.
- Возможность немедленного прекращения лечения при развитии неблагоприятных реакций.
- Обеспечение постоянной концентрации препарата в крови, без колебаний концентрации и связанных с этим неблагоприятных реакций.
- Снижение частоты назначения за счет доставки необходимой дозы препарата в более продолжительный период времени.
- Улучшение комплаентности пациентов (легкий способ применения препарата).
- Уменьшение необходимой дозы препарата, так как снижаются потери препарата, связанные с метаболизмом.

Ограничения в применении ТТС

Трансдермальная доставка лекарств имеет несколько ограничений.

- Возможно раздражение или контактная сенсибилизация кожи, причиной которых является неблагопри-

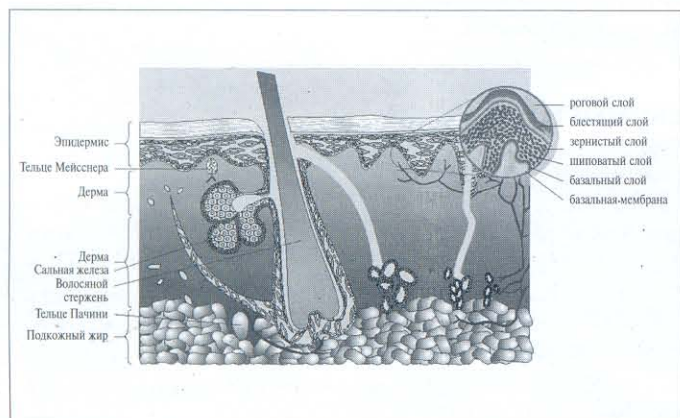


Рисунок 1. Структура кожи.

ятное взаимодействие активных или неактивных компонентов системы с кожей.

- Необходимо больше времени для начала действия лекарств по сравнению с инъекционными формами.
- Только небольшой процент лекарства может проникнуть в кожу из пластыря. Это означает, что лишнее количество лекарства должно быть изготовлено и введено в систему, что приводит к увеличению стоимости системы.
- Трансдермальная система доставки препаратов может быть использована только для достаточно сильнодействующих лекарств, требующих небольших доз, и для веществ, обладающих определенными физико-химическими свойствами, для проникновения в кожу в терапевтически эффективном количестве.

Отбор молекул лекарств для трансдермальной доставки

Несколько факторов определяют, какое из лекарственных средств пригодно для ТТС. Допуская, что лекарство является достаточно мощным и отвечает требованиям дозирования, исследователи изучают его физико-химические свойства для определения возможности проникновения лекарства через кожу в терапевтически эффективном количестве, медицинскую необходимость, возможность технологического осуществления и практического применения.

Физико-химические свойства лекарства стоят на первом месте, т.к. молекула препарата должна пройти через несколько слоев кожи, каждый из которых имеет свои отличительные особенности. Для эффективной трансдермальной доставки требуется молекула лекарства, которая обладает сродством и к гидрофобному роговому слою, и к гидрофильной дерме. Молекула лекарства должна быть нейтральной, так как позитивный или негативный заряд молекулы может затормозить ее продвижение через гидрофобную среду. К тому же она должна обладать достаточной растворимостью в гидрофобной и гидрофильной среде. Наконец, лекарственная молекула должна быть небольшой (молекулярный вес не должен превышать 500 Дальтон), для того чтобы обеспечить необходимую скорость ее продвижения.

Модели ТТС

Самая простая форма ТТС состоит из следующих компонентов.

- *Основная мембрана*, предотвращающая высвобождение лекарства в окружающую среду и попадание влаги из вне.
- *Лекарственный резервуар* для растворения, хранения и высвобождения препарата.
- *Мембрана*, обеспечивающая оптимальную скорость высвобождения лекарства.
- *Клей*, склеивающийся при надавливании, используемый для удержания системы в адекватном контакте с кожей.

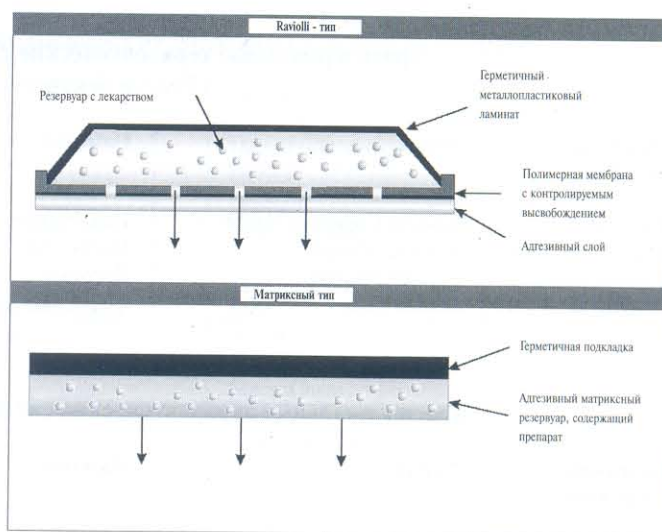


Рис. 2. Трансдермальные терапевтические системы.

- *Защитная пленка* для хранения системы.

В ранних моделях ТТС каждая функция обеспечивалась отдельно одним из компонентов (рис. 2). Эти системы, известные как «равиолли» (*ravioli systems*), изготавливаются путем введения раствора или геля с лекарством в пространство между основной мембраной и резервуаром с лекарством, затем термостатическим их сваривают с мембраной, контролирующей уровень высвобождения лекарства, по периметру покрывают клеем, склеивающимся при надавливании, и защитной пленкой. Процесс изготовления неудобен, а сам пластырь довольно громоздкий.

В новых ТТС, так называемых *матричных системах* (*matrix systems*), клей, склеивающийся при надавливании, выполняет различные функции: прилипание, хранение, высвобождение лекарства и контроль за уровнем высвобождения препарата (см. рис. 2). Процесс изготовления матричной системы сравнительно прост, а пластырь очень тонкий. Однако иногда сложно найти клей, который на протяжении времени действия ТТС может растворить лекарство и высвободить его без кристаллизации или фазы сепарации. Более того, растворение и высвобождение препарата могут снизить силу склеивания и сцепления с кожей.

ТТС являются популярными во всем мире. В табл. 1 перечислены трансдермальные препараты, зарегистрированные в России, а в табл. 2 и 3 - зарегистрированные в других странах или находящиеся на разных стадиях разработки.

Сердечно-сосудистые лекарства. Терапия стенокардии и гипертонии обычно длится в течение многих лет. При лечении этих заболеваний очень важна комплаентность пациентов, поэтому трансдермальные формы лекарств столь необходимы. Нитроглицерин используется уже более века, но его короткий период полувыведения требует частого назначения. Трансдермальное назначение позволяет поддерживать необходимую системную концентрацию в крови в течение 12-14 ч.

Таблица 1.

Трансдермальные терапевтические системы, зарегистрированные в России
(Реестр лекарственных средств, 2001)

Активный ингредиент	Фирма	Название	Продолжительность назначения	Растворитель	Тип
Никотин	Novartis Consumer Health	Никотинелл	24 ч.	Нет	Матрикс
Нитроглицерин	Schering-Plough	Нитро-дур	12-14 ч.	Нет	Матрикс
Нитроглицерин	Schwarz Pharma	Депонит	12-14 ч.	Нет	Матрикс
Фентанил	Janssen Cilag	Дюрогезик	3 дня	Этанол	Raviolli

Таблица 2.

Трансдермальные терапевтические системы, зарегистрированные в других странах

Активный ингредиент	Фирма	Название	Продолжительность назначения	Растворитель	Тип
17 β-эстрадиол	Berlex Labs	Climara	7 дней	Этерифицированная жирная кислота	Матрикс
17 β-эстрадиол	Novartis	Estraderm	3 дня	Нет	Raviolli
17 β-эстрадиол	Novartis, Procter & Gamble, Rhone-Poulenc Rorer, Novo Nordisk	Menorest, Vivelle	3-4 дня	Олеиновая кислота, пропиленгликоль	Матрикс
17 β-эстрадиол	Parke-Davis	FemPatch	7 дней	Этерифицированная жирная кислота	Матрикс
17 β-эстрадиол	Procter & Gamble	Alora	4 дня	Сорбитан монолеат	Матрикс
Клонидин	Boehringer Ingelheim	Catapres TTS	7 дней	Нет	Матрикс
Никотин	Elan	Prostep	24 ч.	Нет	Матрикс
Никотин	Novartis	Habitrol	24 ч.	Нет	Матрикс
Никотин	SmithKline Beecham	Nicoderm CQ	24 ч.	Нет	Матрикс
Никотин	Warner-Lambert	Nicotrol	16 ч.	Нет	Матрикс
Нитроглицерин	Berlex Labs	Mintran	12-14 ч.	Этерифицированная жирная кислота	Матрикс
Нитроглицерин	Novartis	TransdermNitro	12-14 ч.	Нет	Raviolli
Нитроглицерин	Schering-Plough	Nitrodur	12-14 ч.	Нет	Матрикс
Нитроглицерин	Schwarz Pharma	Deponit	12-14 ч.	Нет	Матрикс
Нитроглицерин	Searle	Nitrodisc	12-14 ч.	Нет	Матрикс
Скополамин	Novartis	Transderm Scop	3 дня	Нет	Raviolli
Тестостерон	Novartis	Testoderm	24 ч.	Нет	Raviolli
Тестостерон	SmithKline Beecham	Androderm	24 ч.	Этанол, глицерил монолеат, метил лауреат, глицерин	Raviolli
Фентанил	Janssen Silag	Durogesic	3 дня	Этанол	Raviolli

Другим сердечно-сосудистым препаратом в форме ТТС является клонидин (клофелин), который используется для терапии мягкой/умеренной гипертензии. Оральное назначение клонидина требует 2-3-разового приема, а его трансдермальная форма позволяет назначать один пластырь на 7 дней. Также ТТС позволяет поддерживать равномерную дозировку в плазме крови в течение 7 дней, в то время как при оральном приеме концентрация меняется «пилообразно». В России клонидин в форме ТТС пока не применяется.

Заместительная гормональная терапия. Для заместительной гормональной терапии используются два лекарственных препарата — эстрадиол и тестостерон. Эстрадиол используется для терапии симптомов, связанных с менопаузой. При оральном назначении эстрадиола большая его часть превращается в печени в малоактивный метаболит — эстрон. Трансдермальная доставка эстрадиола поддерживает желательный физиологический уровень баланса эстрадиола/эстрона. К тому же при использовании этой формы препарата концентрация его в кро-

Таблица 3.

Трансдермальные терапевтические системы, находящиеся на различных стадиях разработки

Препарат	Показания	Компании разработчики
а-Интерферон	Рак, вирусная инфекция	Helix BioPharma
GP 2128	Сердечная недостаточность	Gensia
KB R6806	Рвота	Organon
N 0923	Болезнь Паркинсона	Discovery Therapeutics
Альпростадил	Сексуальные расстройства	MacroChem
Бупренорфин	Боль	Gruenenthal
Буспирон	Тревога, депрессия, расстройство внимания	Sano
Ветепорфин	Рак, псориаз, артрит, ретинопатия	British Columbia University
Диклофенак	Боль, воспаление	Noven
Ибупрофен	Остеоартриты	MacroChem
Изосорбит динитрат	Стенокардия	Rotta
Инсулин	Диабет	Dong Shin, Helix BioPharma, IDEA
Кетопрофен	Боль, воспаление	Noven
Кеторолак	Боль	Pharmetrix
Клонидин	Гипертония	Maruho
Ксаномелин	Болезнь Альцгеймера	Eli Lilly
Лидокаин	Боль, мигрень	American Pharmed, TheraTech
Метилфенидат	Расстройство внимания	Noven
Миконазол	Микозы	Noven
Никотин	Никотиновая зависимость	Cygnus, Hercon, Noven, Pharmacia & Upjohn
Никотин и мекамиламин	Никотиновая зависимость	Sano
Нитрат	Стенокардия	Pharmetrix
Нитроглицерин	Стенокардия	Hercon, Noven
Норэтистерон ацетат	Дефицит гормонов	Ethical
Норэтистерон и эстрадиол	Дефицит гормонов	Rotta
Оксибутин	Недержание мочи	Alza
Перголид	Болезнь Паркинсона	Athena Neurosciences
Пироксикам	Боль, воспаление	Noven
Празозин	Доброкачественная гипертрофия предстательной железы	Cygnus
Прогестоген	Дефицит гормонов	Noven
Сальбутамол	Астма	Noven
Сальбутамол + альбутерол	Астма	Sano
Селегилин	Болезнь Альцгеймера, депрессия	Somerset Laboratories
Синтетический прогестоген	Контрацепция, дефицит гормонов	Population Council
Скополамин	Рвота	Noven, Sano
Тестостерон	Гипогонадизм	Fabre
Тестостерон	Гипогонадизм, остеопороз	Ethical
Тестостерон	Дефицит гормонов	TheraTech
Тестостерон и эстрадиол	Дефицит гормонов	TheraTech
Тиатолсерин	Болезнь Альцгеймера	Axonix
Тиацимсерин	Болезнь Альцгеймера	Axonix
Тулобутерол	Астма	Hokuriku
Фенопрофен	Боль, воспаление	Noven
Физостигмин	Болезнь Альцгеймера	Pharmetrix
Флубипрофен	Боль, воспаление	Noven
Эстрадиол	Дефицит гормонов	Cygnus, Fabre, Hercon, Nitto Electric, Pharmetrix, Servier
Эстрадиол и левоноргестрел	Дефицит гормонов	Gruenenthal
Эстрадиол и норэтистерон	Дефицит гормонов	Ethical, Novartis
Эстрадиол и прогестин	Дефицит гормонов	Cygnus, TheraTech
Эстрадиол с синтетическим прогестогеном	Дефицит гормонов	Sano
Эстроген	Дефицит гормонов	Elan
Эстроген и прогестин	Дефицит гормонов	Hercon
Эстроген и прогестоген	Дефицит гормонов	Fournier, Sano
Эстроген и прогестоген	Контрацепция	Cygnus, Pharmetrix
Этинилэстрадиол	Дефицит гормонов	Cygnus
Этинилэстрадиол и нортинодрон ацетат	Дефицит гормонов	Warner-Lambert

ви составляет 1/6 часть от введенной дозы, в отличие от 1/20 концентрации при оральном приеме. ТТС с эстрадиолом может высвобождать эстрадиол до 7 дней.

Другой препарат — тестостерон — используется в заместительной гормональной терапии мужского гипогонадизма.

В России ТТС для заместительной гормональной терапии пока не применяются.

Заместительная терапия никотиновой зависимости. Эффективная помощь при прекращении курения — замещение никотина — требует использования медицинских препаратов, содержащих никотин. Жевательные резинки с никотином существуют уже более 20 лет. Однако жевательные резинки обеспечивают неравномерную доставку никотина и ассоциируются с окрашиванием зубов, неприятным вкусом, зубной болью, стоматологическими проблемами и желудочно-кишечными расстройствами. Трансдермальная доставка никотина обходит эти потенциальные проблемы и обеспечивает легкость применения. К тому же одна аппликация поддерживает постоянный уровень никотина в крови в течение 24 ч.

Анальгетики. Трансдермальная доставка анальгетиков для терапии хронической боли является важной альтернативой для перорального и внутривенного назначения. Например, длительное 3-дневное действие трансдермальной формы фентанила. Эта форма обеспечивает купирование хронической боли у онкологических пациентов, а также позволяет избежать затрат на 3-4-разовое введение инъекций морфина, на вызов медицинской сестры, бригады скорой помощи, назначения противорвотных средств, на расходные материалы, а также другие материальные и нематериальные затраты родственников, и ликвидации некоторых неблагоприятных реакций морфина.

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ТТС

Доставка лекарств через кожу подчинена существенным взаимосвязям, которые ограничивают общее применение этой технологии. Сегодня исследуется много подходов, чтобы преодолеть барьерные свойства кожи и улучшить возможности применения ТТС. Чтобы достичь нового уровня, необходимо разработать технологии, посредством которых проницаемость лекарственного средства могла бы стать обратимой, предсказуемой и контролируемой. Усилия по усовершенствованию технологий делятся на три категории: химические, биохимические и физические.

Усовершенствование химических составляющих ТТС. Химическое усовершенствование трансдермальных систем доставки лекарственного средства ведет к использованию внешних химических субстанций, для того чтобы помочь лекарствам проникнуть через кожный барьер, путем разрушения упорядоченной структуры межклеточного жирового слоя

stratum corneum. Эта модификация ведет к улучшению текучести этого слоя и растворимости лекарства в роговом слое. Многочисленные химические соединения использовались или оценивались по их способности расширить проникновение молекул лекарственного средства сквозь кожу. Они расположены следующим образом: от многоатомных спиртов до жирных кислот и сложных эфиров жирных кислот к терпенам. Несмотря на перспективы химических веществ, усиливающих проникновение молекул лекарств через кожу, лишь немногие из них использовались в коммерческих трансдермальных системах доставки, главным образом из-за затрат, связанных с регулирующими регистрационными требованиями (доказательство увеличения проникающей способности; исследования их краткосрочной и долгосрочной безопасности и токсичности).

Фармкомпании достигают все большего понимания механизмов действия химических «веществ-усилителей» и их продолжительных и кратковременных эффектов, эти средства будут шире использоваться, потому что они позволяют обеспечить наилегчайший путь усовершенствования ТТС.

Усовершенствование биохимических составляющих ТТС. При биохимическом усовершенствовании молекула лекарственного средства подвергается кратковременному физико-химическому изменению, которое облегчает ее движение через роговой слой. Измененная молекула лекарственного средства (пролекарство) терапевтически неактивна. После проникновения в роговой слой она подвергается гидролитической или ферментативной биотрансформации, чтобы восстановить исходное терапевтически активное лекарственное вещество. Возможность применения этого подхода была доказана с различными лекарствами. Однако эта область разработок все еще находится на ранней стадии развития, и пока не существует коммерческого использования таких трансдермальных систем доставки лекарственного средства, но этот подход скоро будет разработан. Разработчик нового пролекарства должен будет собрать всю информацию, связанную с безопасностью, токсичностью и эффективностью, необходимыми для регистрации препарата. Стоимость и время, необходимые для этого, значительны.

Еще один вариант — использование везикул жира, сохраняющих лекарственные средства (подобно липосомам), которые могут проникать сквозь кожу и самостоятельно депонироваться в роговом слое. Там они могут действовать как системы с контролируемым высвобождением. Исследовательские усилия по расширению эффективности жировых везикул все еще находятся на ранних стадиях изучения. Однако многие парентеральные системы, использующие жировые везикулы, уже много лет применяются на практике. Такие везикулы были хорошо изучены, и значительная информация относительно их безопасно-

сти, токсичности и способности к биологическому распаду уже доступна. Если молекула лекарственного средства была просто инкапсулирована, без изменения физических или химических свойств, то при регистрации таких трансдермальных форм потребуются меньше формальностей. Следовательно, этот подход расширения применения является многообещающим.

Усовершенствование физических свойств. При физическом усовершенствовании трансдермальных систем доставки лекарственных средств внешние стимулы или сила, используемая для проведения лекарственного средства через кожу, особенно через самый наружный слой. Внешние силы производят обратимые физические изменения в пределах рогового слоя. Используются три подхода: ионофорез, сонофорез и электрофорез. Эти подходы могут позволять трансдермальным системам доставлять большие ионные молекулы пептидов или белков, которые не могут быть доставлены пассивной диффузией сквозь кожу. К тому же уровень доставки хорошо контролируется величиной и продолжительностью внешних стимулов. Наконец, как и в случае с парентеральными препаратами, начало действия лекарства очень быстрое из-за относительно короткого времени, необходимого для того, чтобы лекарство попало в кровь. Быстрое начало действия очень важно для терапии раковых болей, диабета и других состояний.

Ионофорез - использование внешнего электрического тока для того, чтобы транспортировать заряженную молекулу сквозь кожу. В этом процессе, который уже известен более ста лет, ионная молекула несет заряд через мембрану кожного барьера, чтобы замкнуть цепь. В настоящее время проводится много исследований, изучающих использование этой методики для доставки больших молекул лекарственных средств или наркотиков, для купирования раковой боли.

Сонофорез использует ультразвуковые волны для того, чтобы разорвать роговой слой и вызвать раскрытие пор, что облегчает транспорт лекарственных молекул. Хотя возможность такого подхода была доказана, системы доставки лекарственного средства, использующие сонофорез, все еще находятся на ранней стадии развития, а коммерческое использование не ожидается в ближайшем будущем.

Электрофорез использует высоковольтный миллисекундный импульс для создания транзитных путей сквозь роговой слой, чтобы облегчить проникновение больших молекул лекарственного средства. Возможность применения этого подхода была доказана. Однако методы доставки лекарственного средства, использующие эту технологию, все еще находятся на ранней стадии развития, а огромное количество проблем с безопасностью еще не разрешены, т.к. электрофорез использует высоковольтный внешний импульс, который может вызывать длительное повреждение кожи.

Заключение. Несмотря на тесную физико-химическую взаимозависимость, трансдермальная доставка лекарственного средства имеет большие перспективы как альтернатива перорального и внутривенного назначения. Возможность управляемо ввести определенное количество лекарственного средства в течение продолжительного периода времени сделает привлекательными ТТС для пациентов, страдающих от хронических состояний, особенно для терапии хронических болей у инкурабельных онкологических больных, а также для лечения астмы. Кроме того, эти системы могут использоваться для гормонозаместительной терапии и контрацепции. В силу того, что трансдермальная доставка является простой в назначении, этот подход будет особенно привлекательным для пожилых пациентов, где комплаентность является одной из важных проблем.

В области гормонозаместительной терапии и контрацепции разработчики лекарственных средств пытаются использовать новые трансдермальные системы доставки для введения нескольких гормонов одновременно, следовательно, уменьшая неблагоприятные реакции, появляющиеся при введении только эстрогена. Комбинированные пластыри, которые доставляют эстроген и прогестерон одновременно, находятся на заключительных стадиях разработки.

Усовершенствование технологий даст возможность увеличить разнообразие препаратов, которые могут быть доставлены трансдермально, особенно для больших и ионизированных молекул биотехнологических лекарственных средств, которые в настоящее время могут быть введены только через болезненные инъекционные процедуры.

Кроме того, трансдермальная форма доставки лекарств дает фармацевтическим компаниям конкурентные преимущества на пути разработки лекарственных веществ: по затратам и наименьшему времени, необходимым для разработки, в патентной защите, защите от демпингующих генериковых компаний. По оценкам специалистов по анализу фармацевтического рынка, мировые объемы продаж трансдермальных систем доставки лекарств будут расти. Это будет связано как с разработкой новых лекарств, так и с увеличением количества трансдермальных систем доставки.

Эти технологии достаточно хорошо изучены, но ни один из методов трансдермальных систем доставки не стал настолько популярным и крупным достижением, чтобы заменить другие пути введения лекарств. Однако всего лишь 20 лет назад не было никакой возможности доставлять лекарства через кожу для системного действия. Может быть, в последующие годы некоторые многообещающие достижения в технологиях позволят усовершенствовать этот путь доставки.

Методология планирования клинического исследования

О.И.Мохов, Д.Ю.Белюсов

Государственный научный центр по антибиотикам, Москва

Клинические исследования имеют первостепенное значение для выпуска на рынок нового эффективного и безопасного лекарственного средства, а также для получения одобрения регулирующих органов на новые показания к применению. Новые лекарственные средства и новые показания не будут одобрены органами контрольно-разрешительной системы без проведения серьезных научных исследований, соответствующих требованиям МЗ РФ и стандартам Качественной Клинической Практики (Good Clinical Practice/GCP).

В данной статье описан процесс планирования исследований. В зависимости от Вашей квалификации, часть представленного здесь материала может оказаться основополагающей, так как описывает конкретные процедуры. В процессе изучения этой статьи специалисты, имеющие начальную подготовку, и более опытные исследователи получают полезную информацию и навыки планирования клинических исследований.

Структура научных исследований имеет несколько стандартных элементов, каждый из которых способствует тому, чтобы клиническое испытание давало ответ на поставленный исследователем вопрос. Как правило, научные исследования по разработке лекарственного средства прежде всего дают ответы на вопросы об эффективности терапевтического средства и неблагоприятных реакциях. Предполагается, что план исследований исключает какие-либо иные объяснения, благодаря которым с высокой степенью уверенности исследователи могут судить о том, что воздействие лекарственного средства на организм не было случайным и не явилось результатом какого-либо иного воздействия. Исследователи делают выводы на базе принципа вероятности, а не на основе 100% доказательств, и статистическая обработка данных используется для обоснования достоверности выводов. Методы проведения статистического анализа определяются одновременно с планированием других разделов плана научных исследований.

Характерные черты плана исследований. План исследования должен включать в себя несколько общих положений. В основные из них входят:

- цели исследования;
- экспериментальный курс (курсы) лечения;
- контрольный (сравнительный) курс (курсы) лечения;
- социальный слой испытуемых;
- достоверность критериев определения исходов;
- оценка критериев исходов;
- контроль погрешностей исследования.

При проведении конкретного исследования необходимо принимать во внимание:

- социальную принадлежность пациентов, отобранных в качестве объектов исследования;
- критерии эффективности, клинически значимые для практикующих врачей;

- характер реакции, свидетельствующий о необходимости назначения нового лекарственного препарата.

План научного исследования представляет собой структуру, в соответствии с которой достигается главная цель исследований.

Цель исследования. При клинической оценке лекарственного средства каждая стадия клинического исследования имеет свою собственную научную цель. Первостепенной целью обычно является определение терапевтического воздействия нового лекарственного вещества на конкретную группу пациентов по сравнению с контрольным курсом лечения. Предполагается, что в результате исследований должна быть получена информация и о неблагоприятных реакциях нового лекарственного вещества. Эта цель также может включать вопросы, связанные с качеством жизни пациентов в зависимости от стоимости курса лечения.



Рис. 1. Цель научного исследования и его составляющие.

В соответствии с целью научного исследования Протокол исследования должен четко определять:

- исследуемое лекарственное средство, включая диапазон дозирования;
- контрольный препарат (это могут быть плацебо,

используемый ранее препарат на рынке, либо архивные материалы);

- группу пациентов, на которых будет испытываться данное лекарственное средство;
- критерии определения эффективности и безопасности препарата;
- способы оценки результатов.

Цели исследования должны быть предельно конкретными. Если в рамках одного исследования пытаться найти ответы на множество вопросов, то полученные данные могут не дать достоверных ответов.

Экспериментальные и контрольные курсы лечения. Специалисты в области медицины знают, что назначенный пациенту курс лечения обычно производит эффект независимо от того, является ли этот курс активным или инертным. Этот «эффект плацебо» должен быть проверен до того, как будет дана оценка эффективности и безопасности лекарственных средств. При проведении клинических исследований такая проверка осуществляется посредством соответствующих технологий контроля. При проведении контролируемых клинических исследований контрольный курс лечения применяется при тех же условиях, что и экспериментальное лечение. Таким образом, исследование позволяет определить воздействие данного экспериментального курса лечения в сравнении с контрольным. В некоторых исследованиях должна быть использована технология контроля, не относящаяся к условиям проведения исследования – контроль по архивной статистике.

Для оценки воздействия экспериментального курса лечения при проведении клинических исследований используется четыре типа контроля. В их состав входят:

- Контроль исходного состояния
- Плацебо-контроль
- Активный контроль
- Контроль по архивной статистике

Контроль исходного состояния (Baseline Control). При проведении каждого клинического исследования в той или иной форме используется технология контроля исходного состояния. Клинические измерения производятся по каждому испытуемому до проведения экспериментального лечения с целью получения исходных данных, которые затем будут сравниваться с результатами после окончания лечения. Измерение до лечения называется также измерением исходного состояния. Исходные состояния имеют огромное значение при проведении клинических испытаний. Они могут осуществляться либо с учетом безлекарственного периода лечения, либо, что предпочтительнее, с учетом периода лечения плацебо (т.е. неактивным, замаскированным) перед проведением рандомизации.

Все параметры эффективности и безопасности должны быть подтверждены документально, начиная с момента исходного состояния для последующего сравнения с изменениями, проводимыми в процессе экспериментального лечения.

Плацебо-контроль (Placebo Control). Технология плацебо-контроля, известная как технология «негативного контроля» (negative control), включает лечение испытуемого неактивным веществом, которое невозможно отличить от экспериментального лекарственного средства ни по каким признакам (например, по внешнему виду, вкусу, запаху). Контролируемые исследования с применением плацебо обеспечивают сравнение эффектов нового лекарственного средства с эффектами плацебо. Контролируемые исследования с применением плацебо представляют собой точный способ демонстрации эффективности экспериментального лекарственного средства. В тех случаях, когда такие исследования этичны, они необходимы, чтобы получить одобрение контролирующих органов на применение данного препарата. Регистрируемые показатели эффекта плацебо должны быть меньше, чем эффект лекарственного средства, и поэтому для их демонстрации требуется меньшее количество пациентов. Контролируемые исследования с применением плацебо представляют собой надежный способ демонстрации эффективности лекарственного средства на стадии его регистрации.

Плацебо-контроль является этичным только в тех случаях, когда испытуемые не наносят себе существенного вреда, обходясь без лекарств.

Например, было бы неэтично в конкретной группе пациентов заменить существующие курсы лечения СПИДа или рака на плацебо с целью оценки нового лекарственного вещества. В таких случаях для изучения эффективности лечения используются технологии активного контроля или контроля по архивной статистике, что будет подробно описано ниже. Иногда эффективность новых курсов лечения оценивается в сравнении с существующими стандартными курсами.

Активный контроль (Active Control). В активный, или «позитивный контроль» (positive control), включается лечение с применением лекарственного препарата, являющегося эффективным относительно исследуемого показателя. Как и плацебо, лекарство активного контроля не отличается от изучаемого препарата благодаря применению технологии «двойной маскировки» (double dummy). В соответствии с этой технологией, позволяющей соблюдать принципы слепого исследования при назначении двух различных лекарственных форм, которые внешне не идентичны, подготавливаются препараты для лечения А (активный препарат и неотличимое от него плацебо) и лечения Б (активный препарат и плацебо). Испытуемые получают два одинаковых набора препаратов: либо активный препарат А и плацебо Б, либо плацебо А и активный препарат Б.

Лекарства активного контроля используются в случаях, когда:

- неэтично применять плацебо;
- в интересах маркетинга желательно применять препарат, эквивалентный какому-либо другому продукту;

- сравнение эквивалентности требуется для контрольно-разрешительных органов или для фармакоэкономического анализа.

Значение термина «эквивалентность» определяется при планировании исследования и должно быть отражено в Протоколе. Например, лекарственное средство против рака может быть определено в качестве эквивалента другого лекарственного средства на основе коэффициента реакции в пределах 15% от коэффициента реакции на лекарство активного контроля. Если число наблюдений было достаточным, чтобы исключить разность в 15%, данное лекарство активного контроля может быть использовано для демонстрации эффективности экспериментального препарата. Кроме того, подобное исследование может выявить преимущество в меньшей токсичности или другой преобладающий признак по отношению к препарату активного контроля. *Активный контроль более значим для маркетинговых целей, чем контроль плацебо.*

Контроль по архивной статистике, или исторический контроль (Historical Control). Контроль по архивной статистике позволяет сравнить экспериментальный курс лечения с существующими данными об исходах конкретного заболевания. При многолетних наблюдениях технология контроля по архивной статистике используется в том случае, когда не существует другого эффективного метода лечения известной патологии или редкого заболевания. Например, исходы операций по пересадке органов и применение соответствующих лекарств на ранних этапах развития трансплантологии оценивались с использованием технологии контроля по архивной статистике. Эта технология иногда может применяться при оценке лекарств против рака.

Экспериментальный курс лечения (Experimental Treatment). Экспериментальный курс лечения, представляющий собой лечение изучаемым лекарственным средством, должен быть изучен по следующим параметрам:

- лекарственная форма;
- способ применения;
- режим приема;
- сроки лечения;
- тип дозировки (например, фиксированный, гибкий, титрованный).

Большинство характеристик экспериментального курса лечения относится к проблемам, которые решаются в клинике, например:

- Следует ли лечить, применяя различные лекарственные формы: таблетки? капсулы? жидкую суспензию?
- Следует ли лечить, назначая лекарство внутрь? Ректально? Подкожно? (способ применения)
- Следует ли лечить, назначая его раз в день? Четыре раза в день? По необходимости? (режим дозирования)
- Следует ли лечить, назначая продолжительный курс терапии в течение недели? 10 дней? И т.д. (сроки лечения).

Анализ типа дозировки представляется особенно важным при проведении клинического исследования. Существуют определенные типы исследований, которые соответствуют двум типам дозирования - фиксированному и титрованному. *Исследования фиксированного типа дозировки характеризуются рандомизацией испытуемых в зависимости от лечебной дозы экспериментального препарата.* Такое исследование позволит получить информацию о реакции на лечебную дозу. *В исследовании титрованного типа дозировки все испытуемые отобраны случайной выборкой и титруются либо по максимально переносимой, либо по оптимальной дозе.* При таком типе исследований шансы получения лечебного эффекта значительно увеличиваются.

Планирование этических, эффективных технологий контроля. Контрольный курс лечения также должен отвечать условиям экспериментального курса. Дополнительные сведения о приведении этих курсов в соответствие будут представлены далее. При планировании исследований с использованием контрольных курсов лечения необходимо руководствоваться следующими основными принципами, характеризующими этические и эффективные контрольные курсы лечения.

- Оба курса лечения должны быть этически оправданными.
- Оба курса лечения должны учитывать интересы охраны здоровья испытуемых.
- Каждый курс лечения должен быть приемлемым для пациента, исследователя и Этического Комитета.
- Эффективность и безопасность экспериментального курса лечения должны быть обоснованы.
- Предполагается, что польза от применения данного курса лечения будет значительно больше, чем связанные с лечением риски.
- Способ введения препарата при экспериментальном лечении должен быть одинаковым для всех лечебных групп (исключение составляет сравнительное исследование эффективности препарата при приеме внутрь и внутривенном введении, например, отдельных антибиотиков).

Испытуемые. Теоретически, испытуемые в качестве объектов исследования являются представителями конкретной группы пациентов. Группы формируются на основе отбора по показателям, которые оказывают или могут оказать влияние на исход заболевания или эффект лекарственного средства (хотя исследования фазы I на здоровых добровольцах не дают информации об эффектах действия лекарственного средства на пациентов). При исследовании новых лекарственных средств группы пациентов отбираются по более строгим критериям, особенно на ранних этапах исследования. Обычно это делается из соображений безопасности.

Конкретный этап исследований лекарственного средства определяет выбор критериев отбора пациентов. Исследовательская группа обычно расширяет критерии включения/исключения в ходе разработки лекарственного

ного средства. Таким образом, определяемая в самом широком смысле принадлежность испытуемого к конкретной группе населения находит свое отражение в критериях приемлемости, которые характеризуют постмаркетинговые исследования IV фазы.

На ранних фазах исследования испытуемые, отобранные по строгим критериям принадлежности к конкретной группе населения, являются более однородными по своим характеристикам, что позволяет определить эффект лекарственного средства даже при небольших выборках и защитить пациентов от возможных рисков и осложнений. Результаты исследований со строгими критериями отбора (включения) пациентов легче интерпретировать, так как, чем меньше количество переменных, тем меньше искажение результатов. Однако с практической точки зрения, когда критерии отбора пациентов определены достаточно строго, могут возникнуть значительные трудности с подбором испытуемых в группы.

Приемлемость набора определяется по критериям включения (inclusion criteria) и исключения (exclusion criteria).

Критерии включения определяют основные характеристики, которые должны быть представлены в интересующей исследователя конкретной группе населения.

Критерии исключения обеспечивают безопасность исследований благодаря исключению тех пациентов, у которых действие лекарственного средства может привести к проблемам, связанным со здоровьем. Они также обеспечивают исключение тех факторов, которые могут нанести ущерб результатам исследования. Критерии включения/исключения обычно используются для определения групп населения, подлежащих исследованию, исходя из следующих показателей:

- возраст,
- пол,
- диагноз,
- длительность заболевания,
- тяжесть заболевания,
- исключение из группы в связи с болезнью или наличием в анамнезе ранее перенесенных заболеваний,
- исключение из группы в связи с различными видами лечения и другими обстоятельствами.

Этические соображения иногда суживают рамки критериев приемлемости или предъявляют специфические требования к участникам исследования. Например, женщины в детородном возрасте должны быть исключены из исследований на ранних фазах разработки лекарственного средства, когда его воздействие на плод еще до конца не изучено в экспериментах на животных. На более поздних стадиях участие женщин детородного возраста должно оцениваться отдельно в каждом конкретном случае. Кроме того, они должны дать согласие на применение стандартной формы контрацепции в течение конкретного периода времени до, во время и после проведения исследования. То же самое касается и лиц, которые юридически или этически

не имеют права давать информированное согласие - например, несовершеннолетние или лица с ограниченными умственными способностями - они могут быть включены в исследование только в том случае, если родитель или законный опекун дает согласие от их имени.

Последнее правило, которым следует руководствоваться при отборе испытуемых: при наличии каких-либо сомнений - сужать критерии. Четкое и однозначное доказательство пользы лекарственного средства в пределах правильно и тщательно отобранной группы пациентов представляет большую ценность, чем неоднозначные результаты, полученные при исследовании лиц, принадлежащих к слишком разнородным группам населения.

Критерии конечных показателей (Endpoint Measures).

В плане исследований необходимо указать основной конечный показатель эффективности, по отношению к которому будет оцениваться изучаемое лекарственное средство, должна быть также указана временная точка (точки), когда такая оценка должна производиться. Также необходимо провести оценку безопасности. Выбор окончательного показателя эффективности представляет самый важный и предельно значимый элемент исследования. В конечном итоге от него зависит принятие решения по планированию всей исследовательской деятельности.

Конечные показатели эффективности и безопасности, которые отвечают требованиям контролирующих органов и потребностям рынка, должны опираться на достоверные, надежные, максимально объективные и клинически релевантные (значимые) критерии.

Критерий достоверности (Valid Measures) - критерий, посредством которого осуществляется оценка исходной характеристики, для определения которой он вводится. Определение научно-обоснованной достоверности подтверждает объективность оценки результатов эксперимента.

В ряде исследований для определения конечного показателя используется критерий-заменитель - суррогатные, или «мягкие» точки (surrogate measure), предназначенный для оценки лечения. Например, в исследованиях препарата для лечения артериальной гипертензии вместо конечного показателя - снижения количества летальных исходов, используется критерий-заменитель, характеризующий снижение объективных показателей артериального давления. Критерий-заменитель широко используется вместо конечных показателей, так как с его помощью можно оперативно в ходе клинических испытаний продемонстрировать эффективность нового лекарственного средства. Применение критериев-заменителей для определения основного конечного показателя требует подтверждения их достоверности.

В остальных случаях применение критериев-заменителей представляется рискованным, пока не установлено их корреляция с фактическими клиническими исхо-

дами. Примером подобного риска служит ситуация, в которой факт уменьшения приступов аритмии был использован в качестве критерия заменителя при оценке частоты случаев внезапной смерти, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Было показано, что исследуемые антиаритмические препараты улучшают сердечный ритм, и на этом основании они были рекомендованы к применению. Однако дальнейшие исследования показали, что при лечении аритмии новыми препаратами частота смертельных исходов в группе больных с аритмией увеличивается.

Поскольку существует риск неправильного выбора критериев-заменителей, органы контрольно-разрешительной системы требуют проводить *целенаправленные* клинические исследования, либо представлять *достоверные* доказательства того, что заменители конечных показателей объективны. Если возможно, при выборе критерия необходимо использовать наиболее прямой, обоснованный и широко применяемый критерий. На решающих этапах исследования (например, исследования фазы III, которые дают подтверждение безопасности и эффективности лекарственного средства) не следует вводить новые критерии оценки полученных данных. Как правило, органы контрольно-разрешительной системы подвергают сомнению результаты исследований эффективности, если они основаны на только что разработанных и недостаточно достоверных критериях.

Критерии надежности (Reliable Measures) - это критерий, подтверждающий стабильность полученных результатов в ходе нескольких курсов применения лекарственного средства. Чем меньше результаты одного измерения противостоят всем полученным данным или чем меньше оценка одного специалиста противостоят результатам другого, тем более надежным является избранный критерий.

Критерии объективности (Objective Measures). Чем объективнее критерий, тем выше вероятность его надежности. Оценка объективности основывается на такой технологии измерения, при которой субъективный фактор минимален, или он вообще исключен. Объективные оценки (например, показания прибора) предпочтительнее субъективных.

Клинически значимые критерии (Clinically Relevant Measures). Критерии должны быть **клинически значимыми**, если они впоследствии будут влиять на принятие решения врачами и пациентами. При проведении исследований, направленных на получение официального одобрения, эти критерии должны восприниматься органами контрольно-разрешительной системы как клинически значимые. Если после получения одобрения зафиксированные клинические данные не значимы для медицинского сообщества, то исследование не принесет существенной пользы для достижения маркетинговых целей.

В других статьях журнала Вы можете получить более подробную информацию об исследовании исходов (**outcomes research**). Их результаты имеют отношение к

эффектам лечения на основе конечных показателей, таких как уровень качества жизни пациентов, использование финансовых ресурсов или другие показатели экономического характера. Критерии качества жизни считаются наиболее клинически значимыми конечными показателями.

Определение степени воздействия. После утверждения курсов лечения, определения состава испытуемых, которым лечение будет назначено, и методов оценки реакций испытуемых на лечение определяются параметры ожидаемого воздействия экспериментального препарата на организм.

Например, в исследовании антагониста Ca^{++} с использованием в качестве контроля плацебо ожидаемым эффектом от приема лекарственного средства может быть снижение диастолического артериального давления на 4 мм рт.ст. в сравнении с плацебо. Это численное выражение эффекта вместе с критерием изменчивости позволит позднее определить эталонную величину эффекта. При проведении исследования с использованием активного контроля (β -блокатор) основная цель достигается определением параметров эквивалентности между антагонистом Ca^{++} и β -блокатором. Эквивалентность может быть определена как снижение диастолического артериального давления в пределах 2 мм рт.ст. в сравнении с эффектом β -блокатора. В результате эталонная величина эффекта станет больше.

Обратите внимание на разницу между численным выражением эффекта и конкретной ответной реакцией испытуемого. Определение численного выражения эффекта - это то, что с точки зрения критерия ожидается от проведения экспериментального курса лечения. Правильная оценка эффекта является залогом успеха любого клинического исследования. Цель ряда исследований заключается в оценке ответной реакции испытуемого. **Испытуемые с ответной реакцией (responders)** - это пациенты, у которых улучшение здоровья наступает при достижении определенного порога. Необходимо помнить, что не требуется определять сам порог реакции. Если в ходе исследований будет использоваться критерий эквивалентности, например, показатель артериального давления, а не будут сводиться критерии эффективности к ответным реакциям у различных категорий больных, то полученные данные будут анализироваться иначе. Например, больного, у которого диастолическое артериальное давление упало, по меньшей мере, на 10 мм рт.ст., следует отнести к категории испытуемых с ответной реакцией.

Технология контроля погрешности: слепое исследование, рандомизация, стратификация

Погрешность - это воздействие любого фактора, который систематически приводит к неправильным заключениям в отношении эффектов применяемого лечения.

Наиболее распространенным источником погрешностей являются ожидания исследователей и испытуемых. Например, испытуемые, которые верят в то, что их ле-

чат более эффективно, могут участвовать в исследовании в течение более продолжительного времени, сообщать о лучших результатах и о меньшем количестве побочных эффектов. Исследователи, представляя характер лечения, также могут делать различные умозаключения относительно эффективности, неблагоприятных реакций, коррекций доз или прилагать различного рода усилия, чтобы удержать испытуемого в исследовании.

Погрешность в результате неоправданных ожиданий пациента или исследователя, а также погрешность по другим причинам уменьшается при использовании технологии стандартного контроля, которая включается в большинство клинических исследований.

Методики контроля включают использование контрольных групп, метода слепого исследования, рандомизации со стратификацией (или без нее).

Методика слепого исследования

Слепое исследование (blinding) предполагает, что испытуемый не имеет информации о методах лечения. Слепое исследование исключает влияние субъективных факторов на результаты лечения.

Исследование называется **простым слепым (single-blind)**, когда только пациент «слеп» относительно назначенного лечения, а исследователь знает, какое лечение было назначено. Если пациент и исследователь «слепы» относительно лечения, исследование называют **слепым с двойным контролем или двойным слепым (double-blind)**. При проведении испытания с двойным контролем заказчик/спонсор не должен раскрывать информацию о сущности лечения членам проектной группы, которые руководят исследованием, проводят мониторинг или обрабатывают данные.

Метод слепого исследования требует, чтобы все условия проведения испытаний были идентичны для всех испытуемых, и все нюансы лечения были неразличимы. Например, внешний вид и количество назначенных капсул (таблеток), частота клинических визитов, типы и частота оценок, а также длительность последующего наблюдения должны быть одинаковыми для всех испытуемых в экспериментальной и контрольной группах.

Способы применения плацебо или лекарства активного контроля не должны отличаться от применения исследуемого препарата.

Двойная маскировка (double dummy) представляет процедуру «ослепляющего» прикрытия при помощи лекарственного средства активного контроля. Как таблетки, так и капсулы могут быть использованы в качестве двойной маскировки для прикрытия специфики лечения с использованием лекарства активного контроля. Например, если бы капсулы нифедипина сравнивались с таблетками пропранолола, то можно было бы применить методику двойной маскировки. Капсула активного нифедипина и таблетка плацебо назначались бы одной группе, а капсула плацебо и таблетка активного пропранолола – другой. По внешнему виду

и режиму дозировки ни испытуемые, ни исследователь не могли бы отличить лечение с применением нифедипина от лечения пропранололом.

Не все клинические исследования требуют использования маскировки или рандомизации в контрольных группах. Например, испытания фазы I на здоровых добровольцах часто являются слепым исследованием с простым контролем, и период последующего наблюдения после II или III фазы может быть **незамаскированным (открытым) (open-label)**.

Маскировку исследований проводят с соблюдением следующих положений.

- Используют максимальную степень маскировки, соответствующую конкретной ситуации; то есть, метод слепого исследования с двойным контролем (double blinding) предпочтительнее, чем метод слепого исследования с простым контролем (single blinding), соответственно метод слепого исследования с простым контролем лучше, чем открытый метод (open-label). Иногда стоимость лекарственных препаратов может влиять на принятие соответствующего решения.

- Сотрудники, проводящие мониторинг, а также персонал, занимающийся обработкой данных, не должны знать информацию по исследованию.

- Когда требуются объективные оценки результатов лечения, все участвующие в исследовании находятся в неведении. Если есть вероятность того, что исследователь может сделать вывод о характере лечения на основании видимых реакций, например, сухость во рту из-за приема психотропных лекарств (антихолинергические эффекты), другой эксперт дает субъективные оценки эффективности по другим критериям. Все участвующие в исследовании не должны оценивать те аспекты испытания, к которым не имеют прямого отношения. Такая технология называется «**ослеплением**» **третьих лиц (third-party blinding)**.

- Пациенты в группы лечения выбираются в соответствии с рандомизационными кодами.

Рандомизация – назначение испытуемых в группы методом случайной выборки. Она является основой статистического сравнения групп. **Технология рандомизации (randomization)** также предполагает одинаковое распределение переменных, которые могут оказать влияние на исход в группах лечения. Присвоение каждому испытуемому номера по случайному принципу является обязательным при назначении соответствующего лечения. Использование случайных номеров гарантирует, что вероятность попадания в конкретную группу лечения одинакова для всех испытуемых.

Иногда формирование групп на основе метода случайной выборки стратифицируется. **Стратификация (stratification)** обеспечивает распределение испытуемых по группам лечения с учетом факторов, существенно влияющих на исход, например, возраст, анамнез, избыточный вес (когда предполагается, что вес пациента может быть связан с исходом заболевания). Стратификация гарантирует равномерное распределе-

ние указанных факторов в группах лечения. Например, при химиотерапии рака испытуемые могут быть стратифицированы в соответствии с прежней историей болезни, при которой они уже получали определенный класс лекарственных средств. Это гарантирует попадание в каждую группу лечения равного количества испытуемых, имеющих и не имеющих сходную историю предшествующего лечения. Если в Вашем исследовании будет использован прием стратифицированной выборки, то специалиста по статистическому анализу будут особенно интересовать факторы, на которых была основана стратификация. Отбирайте только те факторы, которые прямо влияют на реакцию испытуемых. В целом, простые методы рандомизации предпочтительнее, чем методы стратифицированной рандомизации.

План исследования по технологии полной стратификации предполагает поиск соответствующих пар испытуемых. Испытуемому из группы экспериментального лечения будет подобран другой пациент со сходными характеристиками для группы контроля. Это распределение в группы экспериментального и контрольного лечения также производится на основе принципа случайной выборки. Такой подход имеет ограниченную область применения в связи с тем, что критерием сочетаемости могут обладать только определенные факторы, влияющие на исход лечения, и количество пациентов, необходимое для формирования значимого числа сочетаемых пар, может быть недопустимо большим. Рандомизация позволяет равномерно распределить *все* факторы – известные и неизвестные – среди всех групп лечения.

При технологии слепого исследования испытуемые, исследователь и монитор остаются в неведении относительно характера лечения, которое получает испытуемый. Технология рандомизации исключает чье-либо влияние на процесс распределения испытуемых по группам лечения. Совместное применение технологий слепого исследования и рандомизации предотвращает воздействие на результаты исследования наиболее грубых погрешностей.

Планы клинических исследований

План исследования включает в себя ранее описанные элементы и прежде всего отражает необходимость использования контрольных групп, способы их формирования и последовательность назначения курсов лечения. Вам необходимо иметь представление о типовых планах, по которым проводят клинические исследования.

- План исследования в одной группе (single group study)
- План исследования в параллельных группах (parallel group study)
- План исследования в группах «перекрестной» модели (crossover group study)

План исследования может состоять из следующих основных стадий:

- **Включение (enrolment)** пациента в исследование происходит в том случае, если он дает Информированное Согласие на участие в испытаниях. Пациент должен добровольно дать информированное согласие и быть включенным в испытание *до того*, как будут произведены какие-либо оценки, определенные Протоколом.

- **Долечебный период (pretreatment period)** включает в себя все процедуры, которые осуществляются перед распределением испытуемых по группам лечения (обычно рандомизация).

- В течение этого периода может быть проведен **скрининг (screening)** на соответствие **критериям включения (inclusion) и исключения (exclusion)**, а также даны оценки, определенные Протоколом, для решения вопроса о приемлемости.

- **Подготовительный период (run-in period)** используется для снижения влияния предшествующего лечения или подготовки потенциального испытуемого к применению исследуемого препарата. Во время подготовительного периода возможно назначение пациенту плацебо. Определение приемлемости может осуществляться на основе оценок, данных во время или после подготовительного периода.

- **Исходное состояние (baseline)** – это оценка эффективности, производимая до начала лечения. Критерии исходных состояний используются для различных целей, включая сравнительную оценку групп перед началом лечения, а также сравнение полученных результатов после лечения.

- Назначение курса лечения происходит *после того*, как испытуемые успешно проходят оценку по критериям включения и исключения. В случае применения рандомизации используются документированные данные для распределения испытуемых в группы (обычно вслепую). Исследовательская группа рассматривает кандидатуры испытуемых, набранных методом рандомизации.

- В фазе лечения проводятся все процедуры, которые следуют за набором испытуемых в группы лечения. Важно, что эта фаза включает лечение и может включать другие этапы:

- **период лечения (treatment period)** – это время, на протяжении которого испытуемый получает исследуемый препарат, являющийся для него экспериментальным или контрольным;

- **ликвидационный («отмывочный») период(ы) (washout period)** используется при «перекрестных» испытаниях и спланирован таким образом, чтобы элиминировать или «ликвидировать» эффекты какого-либо лекарственного средства перед назначением нового лечения. Длительность ликвидационного периода зависит от периода полувыведения лекарственных препаратов. **Период полувыведения (half-life period)** – время, необходимое для того, чтобы половина дозы лекарственного средства была выведена из сыворотки крови. Обычно в качестве адекватного ликвидационного периода лекар-

ственного средства рассматриваются *пять периодов* *по-
лувыведения*;

- **период с нефиксированной продолжительностью (open extension period)** - это фаза открытого исследования, в течение которой все испытуемые получают экспериментальное лечение. Она следует за фазой слепого исследования с двойным контролем и служит для сбора данных, характеризующих долговременную безопасность лекарственного средства.

Модель исследования в одной группе (Single Group Design)

При проведении исследования в одной группе все испытуемые получают одно и то же экспериментальное лечение. Вместо сравнения результатов в пределах одной группы с результатами контрольной группы эта модель исследования направлена на то, чтобы сравнить результаты лечения по каждому испытуемому с его исходным состоянием до лечения или, по возможности, с результатами контроля по архивной статистике. Таким образом, испытуемых не рандомизируют по группам лечения и отсутствует необходимость маскировки лекарства. Структура типичного исследования в одной группе приведена ниже (рис. 2).

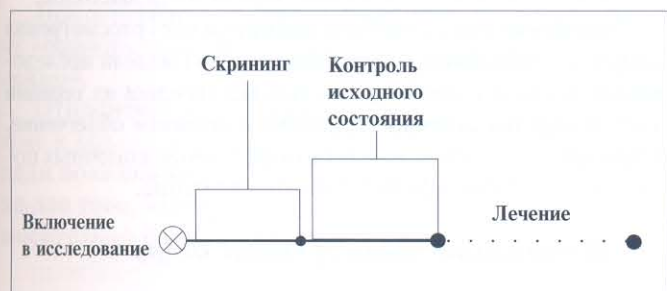


Рис. 2. Схема модели исследований в одной группе.

Модель одной группы может быть использована в I фазе исследований, в которой принимают участие здоровые добровольцы. Модели исследований в одной группе обычно не используются в III фазе испытаний. Тем не менее, такие модели полезны при проведении некоторых экспериментальных курсов лечения, например, с применением антибиотиков. В одной группе может быть достаточно выделения возбудителя в чистой культуре, а эффективность антибиотика можно оценить на изолированном штамме микроорганизма после завершения курса лечения. Такая модель служит дополнением к другому типу исследований, при котором клиническое улучшение оценивается в ходе испытаний, контролируемых методом активного лекарственного контроля.

Главным недостатком модели исследований в одной группе является *отсутствие группы сравнения*. Эффекты экспериментального лечения не могут быть дифференцированы от эффектов других переменных.

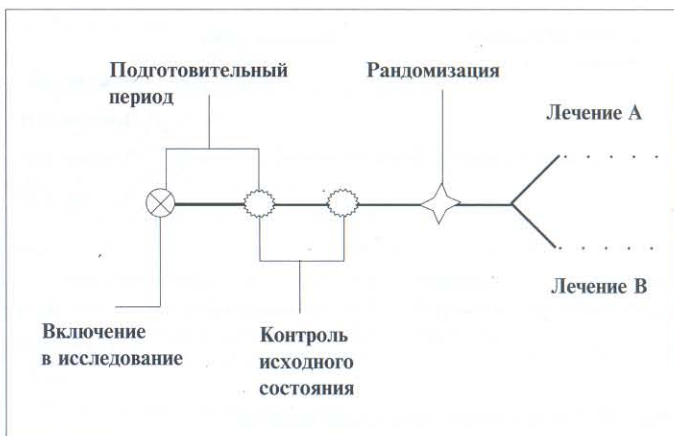


Рис. 3. Схема модели исследований в параллельных группах.

Модель исследования в параллельных группах (Parallel group Design)

При проведении исследований в параллельных группах испытуемые двух или более групп получают различные курсы лечения или различные дозы лекарственного средства. Для достижения статистической достоверности испытуемые распределяются по группам методом случайной выборки. Рис. 3 иллюстрирует типичную модель простого исследования в параллельных группах.

Модели исследований в параллельных группах считаются наиболее оптимальными для определения эффектов лечения и формулирования выводов на основе полученных результатов. Большинство клинических испытаний относится к исследованиям в параллельных группах. Контролирующие органы чаще всего отдают предпочтение данному типу клинического изучения лекарственных препаратов, поэтому основные исследования III фазы проводят в параллельных группах.

Исследования в параллельных группах являются дорогостоящими, требуют длительного времени и большого количества испытуемых. Однако высокая стоимость работ в этом случае часто является оправданной, поскольку их результаты, как правило, предельно ясны.

В определенных ситуациях клинического тестирования в параллельных группах могут быть использованы два варианта простых исследований. Этими вариантами являются факториальные и неоднородные модели. Модели реализуются в параллельных группах, и полученные данные обосновываются специфическими приемами сравнения.

Факториальная модель

Факториальная модель (Factorial Design) - это модель исследований, в которых принимают участие несколько параллельных групп. Исследования на этой модели полезны, когда предстоит изучить комбина-

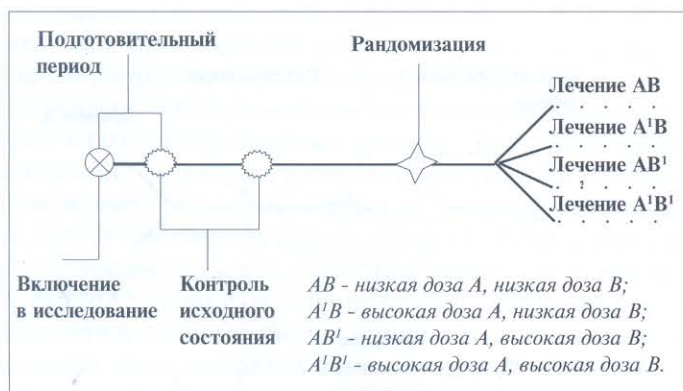


Рис. 4. Схема факториальной модели исследований.

ции различных препаратов и схем лечения. На рис. 4 представлена схема факториальной модели исследования.

Факториальная модель полезна при оценке комбинированных лекарственных средств: антидепрессант в комбинации с седативным препаратом или антигистаминный препарат в комбинации с анальгетиком. Модель демонстрирует аддитивный (взаимоусиливающий) эффект двух препаратов. Вместо препаратов А и В с низкими дозами может быть использовано плацебо (рис. 4). Недостатком факториальной модели является необходимость привлечения большого количества испытуемых и как следствие увеличение затрат на проведение исследований.

Неоднородная (прерываемая) модель «прекращения терапии» (Withdrawal (Discontinuation) Design)

Неоднородная модель — это вариант исследований в параллельных группах, где все испытуемые вначале получают экспериментальное лечение, затем для продолжения экспериментального лечения пациенты с соответствующими реакциями рандомизируются в группы с применением технологии слепого исследования с двойным контролем или использованием плацебо. Данная модель обычно используется для оценки эффективности экспериментального лечения путем прекращения приема препарата сразу после появления реакции и регистрации рецидива или ремиссии. На рис. 5 представлена схема неоднородной модели исследований.

Неоднородная модель исследований особенно эффективна для оценки лекарственных средств, предназначенных для терапии трудноизлечимых заболеваний. При проведении таких исследований только небольшой процент испытуемых демонстрирует реакции на лечение. Период лечения используют для идентификации ответных реакций, а фаза рандомизации по неоднородной модели используется для демонстрации того, что данная реакция является реальной, а не реакцией на плацебо. Кроме того, неоднородные модели используют для изучения рецидивов.

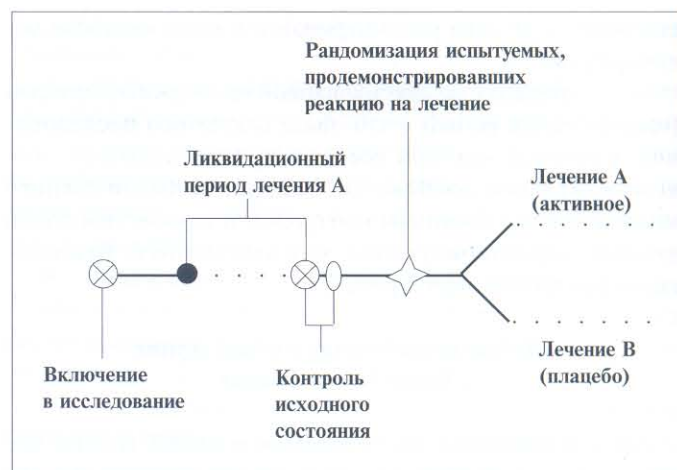


Рис. 5. Схема неоднородной модели исследований.

Недостатками неоднородных моделей является большое количество испытуемых, которые изначально получают лечение с целью выявления ответных реакций, а также большая длительность исследования.

Подготовительный период должен длиться достаточно долго, чтобы состояние пациентов стабилизировалось и более четко выявлялся эффект лекарственного средства. Следует отметить, что процент испытуемых, исключенных из этих исследований, может быть высоким.

Этические нормы требуют внимательного рассмотрения вопросов, связанных с применением этой модели исследований, в связи с необходимостью исключения из терапии того лекарства, которое приносит пациентам облегчение. Строгий мониторинг и четкое определение конечных показателей имеют первостепенное значение.

«Перекрестная» модель (Crossover Design)

В отличие от планов исследований в параллельных группах, «перекрестные» модели позволяют оценить эффекты как изучаемых лекарственных средств, так и сравнительных курсов лечения на одних и тех же испытуемых. Испытуемых рандомизируют в группы, в которых проводят одинаковое курсовое лечение, но с различной последовательностью. Как правило, между курсами необходим ликвидационный период, чтобы пациенты вернулись к исходным показателям, а также чтобы исключить нежелательное влияние остаточных явлений предшествующего лечения на эффекты последующего. Ликвидационный период необязателен, если анализы индивидуальных реакций испытуемого ограничиваются их сравнением в конце каждого курса, а период лечения длится достаточно долго. В некоторых «перекрестных» моделях используют предварительное «перекрещивание», это означает, что пациенты, которых исключают из исследований на стадии лечения, могут быть переведены в группы альтернативного лечения раньше запланированных сроков. На рис. 6 представлена схема типичной «перекрестной» модели исследований.

«Перекрестные» модели обычно используют для изучения фармакокинетики и фармакодинамики, когда ставится задача осуществить контроль variability внутри популяции испытуемых. Кроме того, справедливо допущение, что эффекты первого курса не оказывают влияние на второй в фармакокинетических и фармакодинамических исследованиях, имеющих достаточный ликвидационный период.

Если имеется явная позитивная корреляция в группах пациентов при снятии характеристик ответных реакций, то «перекрестные» модели являются более экономичными по сравнению с моделями параллельных групп, поскольку в этом случае требуется меньшее количество испытуемых. Однако иногда возникают трудности в интерпретации результатов. Эффекты одного лечения могут смешиваться с эффектами последующего. Бывает сложно отличить эффекты последовательного лечения от эффектов индивидуальных курсов. При проведении клинических испытаний «перекрестная» модель обычно требует больше времени, чем исследования в параллельных группах, ввиду того, что каждый пациент проходит, как минимум, два периода лечения плюс ликвидационный период. Также эта модель требует получения большего количества характеристик для каждого пациента.

При относительно постоянных клинических условиях «перекрестная» модель является эффективной и надежной.

Относительно низкие требования, предъявляемые к объему выборки, делают «перекрестные» модели полезными при ранней клинической разработке для того, чтобы облегчить принятие решений относительно более объемных моделей параллельных

исследований. Поскольку все испытуемые получают изучаемое лекарственное средство, то «перекрестные» исследования также эффективны и для оценки безопасности.

Опыт, знание литературы, отчетов по исследованиям и другой информации значительно поднимут уровень подготовки по рациональному применению знаний и опыта в выборе моделей исследования. Кроме того, специалист по статистическому анализу сможет подтвердить правильность выбора и предложить варианты решений, уместных для реализации сложных исследовательских задач.

Роль специалиста по статистическому анализу при планировании исследования. Специалист по статистическому анализу имеет исключительное значение для планирования исследования по всему набору статистических проблем. Существуют различные варианты определения данного эксперта по статистике. В данной статье термин «специалист по статистическому анализу» используется для обозначения специалиста по методам статистического анализа, применимым в клинических исследованиях.

Специалист по медико-биологической статистике является полезным источником информации по некоторым аспектам планирования исследования:

- методы анализа, включая статистические тесты (тест);
- объем выборки;
- мощность теста;
- план рандомизации;
- правила выполнения промежуточного анализа (если это необходимо).

Принятие решения. Специалист по статистическому анализу может указать на преимущества и недостатки

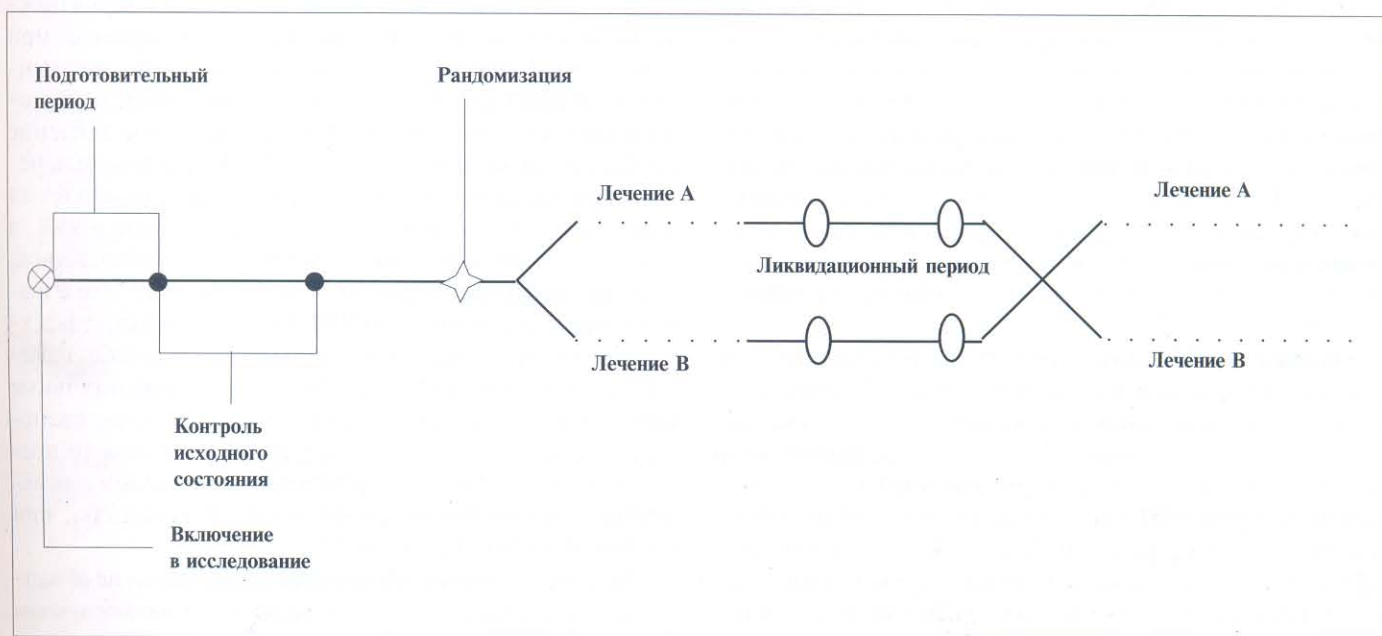


Рис. 6. Схема «перекрестной» модели исследований.

различных вариантов моделей исследования, но окончательное решение об использовании той или иной модели является результатом совместных усилий проектной группы. Подобное сотрудничество распространяется на определение целей исследования, вариантов статистического анализа, степени эффекта и объема выборки. Специалист по статистическому анализу включает в план статистического анализа медицинские формулировки и концепции.

Статистические концепции. Круг вопросов, раскрываемых в данной статье, ограничен основными концепциями, которые применяются при интерпретации всех этих тестов. Специалист по статистическому анализу отбирает тот статистический метод, который подходит для анализа данных в конкретном случае. Например, статистические методы, используемые для оценки величины эффекта, отличаются от методов, используемых при проверке гипотезы. Выбор статистических методов анализа должен проводиться при планировании исследования.

Вероятность ошибки. Статистические результаты клинических исследований формулируются в форме вероятностных утверждений, а не в форме аксиом. Например, результаты могут включать оценку вероятности того, что различия в параметрах являются следствием действия случайных факторов. Такие вероятностные положения действительно создают предпосылки для ошибочных утверждений в заключении.

Известно два типа возможных ошибок при проведении клинических исследований.

- Тип I (ложно-положительная), или ошибка первого рода, вероятность которой обычно называется альфа.
- Тип II (ложно-негативная), или ошибка второго рода, вероятность которой обычно называется бета.

Ошибка первого рода (ложно-положительная/false positive) представляет собой неправильный вывод о том, что наблюдаемый эффект, который интересует исследователя, является следствием применения лекарственного средства, в то время как этот эффект лишь следствие случайности, или, другими словами, находим различия там, где их нет. Вероятность совершения ошибки типа I обозначается как альфа (α). Максимально приемлемая вероятность ошибки I типа называется **уровнем значимости**. В клинических исследованиях величина вероятности ошибки I типа обычно не превышает 5%.

Ошибка типа II (ложно-негативная/false negative) - не выявлен эффект, который интересует исследователя, в то время как этот эффект существует, или другими словами, не находили различия там, где они есть. Вероятность совершения ошибки II типа обозначается как бета (β). Контроль ошибок II типа представляет особую заботу при проведении испытаний III фазы, когда действительный эффект лекарственного средства может быть незамечен. Обычно проблемы решают за счет больших объемов выборки, что увеличивает мощность теста. Ее можно вычислить путем вычитания единицы вероятности

ошибки II типа. Например, несколько ранних исследований стрептокиназы не продемонстрировали пользу от раннего применения этого препарата после инфаркта миокарда. Как показали последующие исследования, причиной ошибки II рода (ложно-негативной) был небольшой объем выборки.

Значение вероятности (P-value). P-значение — вероятность ошибочно отвергнуть нулевую гипотезу об отсутствии различий или, другими словами, вероятность справедливости нулевой гипотезы об отсутствии статистически значимых различий в эффектах. Если в результате статистического сравнения экспериментальной и контрольной групп значение P составляет менее 0,05, то вероятность различий, являющихся следствием только лишь случайности, составляет не более 5%, то есть различия статистически значимы.

При планировании исследования можно использовать общепринятые ориентиры для значений вероятности.

В клинических исследованиях принято:

- $p > 0,05$ не является статистически значимой;
- $p \leq 0,05$ является статистически значимой;
- $p \leq 0,01$ высокая степень статистической значимости.

Доверительный интервал (Confidence Interval). Для сравнения величины эффекта или оценки степени эквивалентности двух курсов лечения специалист по статистическому анализу часто рассчитывает доверительные интервалы, которые характеризуют диапазон изменений параметра в пределах границ погрешностей определений.

Этот интервал дает определенную степень надежности, чаще всего 95%, показывающую, что показатель действительного эффекта располагается в пределах интервала.

Доверительные интервалы и значения вероятности находятся в прямой зависимости. Например, при проведении определенного исследования экспериментальный препарат для лечения артериальной гипертензии понижает диастолическое артериальное давление на 8 мм рт.ст. больше, чем плацебо. Исследователь использует крайние значения артериального давления для определения доверительных интервалов в 95%, в пределах разности средних величин и делает вывод, что показатель варьирует от 4 до 12 мм рт.ст. Это означает, что с вероятностью 95% разность между эффектами экспериментального препарата и плацебо изменится от 4 до 12 мм рт.ст. Поскольку доверительные интервалы не содержат значения 0 (отсутствие разности), то исследователь делает вывод, что новый препарат является более эффективным средством для лечения артериальной гипертензии, чем плацебо, при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Мощность теста. Потенциал исследования по обнаружению разности в том случае, когда в результате лечения действительно обнаруживается разность, называется **мощностью теста**. Мощность теста рассчитывается путем

Таблица 1.

Варианты и характеристики плана исследования

Характеристика плана исследования	Варианты и критерии (условия)
Задачи исследования	● Экспериментальный курс лечения (изучаемое лекарственное средство) ● Контрольный курс лечения ● Испытуемые ● Критерии эффективности и безопасности ● Определение позитивного результата
Экспериментальный курс лечения	● Форма дозировки ● Способ применения ● Режим приема ● Дозировка ● План подбора дозы ● Срок лечения
Контрольный курс лечения	Контроль исходного состояния ● Основные оценочные замеры эффективности до начала лечения ● Проводится после безлекарственного периода или после контролируемого подготовительного периода при помощи плацебо (плацебо-контроль) ● Неактивное вещество ● Неотлично по внешнему виду от экспериментального лекарства ● Контроль эффекта плацебо ● Обнаружение эффекта экспериментального лекарства в небольших объемах выборки Активный контроль ● Активное, с доказанной эффективностью лекарственное средство, распространяемое на рынке ● Неотлично по внешнему виду от экспериментального лекарства ● Контроль эффекта плацебо ● Может продемонстрировать эквивалентность или превосходство экспериментального лекарства Контроль по архивной статистике ● Соответствующий экспериментальным испытуемым ● Демонстрирует эквивалентность экспериментального лекарства
Испытуемые	Клинические характеристики выбранной группы населения ● Возраст ● Пол ● Диагноз ● Длительность заболевания ● Тяжесть заболевания ● Исключенные из набора по истории болезни ● Исключенные из набора в связи с другими видами лечения и обстоятельствами
Критерии эффективности и безопасности	Определение конечного показателя эффективности (или безопасности) ● Достоверность ● Надежность ● Объективность ● Клинически значимый Использование только обоснованного критерия-заменителя
Определение испытуемых с позитивной реакцией	Величина улучшения при измерении конечного показателя эффективности определяется как клинически значимая
Технологии контроля погрешностей	● Группы контроля ● Слепое исследование с двойным контролем ● Рандомизация
Модели исследования	● В одной группе ● В параллельных группах - Факториальная - Неоднородная (Прерываемая) ● «Перекрестная»
Роль специалиста по статистическому анализу	Вклад специалиста по статистическому анализу ● Статистические методы ● Объем выборки ● Модели исследования ● Мощность теста

вычитания из единицы значения бета. Мощность теста на уровне 80% считается достаточной для большинства исследований.

Как мощность теста, так и ошибка первого типа (альфа) соотносятся с объемом выборки. Специалист по статистическому анализу может дать ответ, в какой степени увеличение мощности или уменьшение значения альфа зависит от объема выборки для получения статистически значимых различий. После этого можно рассчитать изменение финансовых затрат, связанное с увеличением объема выборки.

Параметрические и непараметрические методы анализа. Выбор типа статистического метода анализа, который рекомендуется специалистом по статистическому анализу, будет зависеть от характера данных, определяющих конечную цель исследования. Статистические методы подразделяются на два крупных класса: параметрические и непараметрические. Если замеры осуществляются в течение всего исследования и они равномерно распределены во времени или если объем выборки является достаточно большим, то применяются приемы параметрического (parametric) метода. Если замеры распределены во времени неравномерно или объем выборки ограничен, могут применяться процедуры непараметрического (nonparametric) статистического метода. Непараметрический метод анализа может использоваться для более надежного подтверждения выводов, сделанных на основе параметрического анализа.

Специалист по статистическому анализу вычисляет объем выборки. Количество испытуемых, необходимых для исследования, определяется четырьмя основными факторами:

- величиной эффекта лечения (т.е. разностью между курсами лечения в связи с первичной переменной эффективностью);
- уровнем значимости (ошибка I типа);
- вариабельностью показателя эффекта лечения;
- мощностью теста (единица минус вероятность ошибки II типа).

Оценка вариабельности параметра эффективности может быть получена из литературы или определена на основе данных предварительных исследований. Также она может быть известна отдельным специалистам, имеющим опыт в данной области. Вариабельность или изменчивость оказывает влияние на объем выборки: чем меньше изменчивость переменной эффективности, тем меньше объем выборки, необходимый для выявления различий в эффекте лечения.

Перед тем как приступить к определению объема выборки, специалист по статистическому анализу учитывает все аспекты плана исследования. Например, если в исследовании оценивается более одного параметра, то, скорее всего, потребуется больший объем выборки.

Когда специалист по статистическому анализу определяет количество испытуемых для проведения исследо-

ваний, то это должны быть лица, которые отобраны для лечения по принципу случайной выборки и на которых эффективность препарата уже определялась по первичному критерию.

Если ожидается повышенный уровень исключения испытуемых до того, как лекарственное средство начнет оказывать терапевтический эффект, объем выборки должен быть скорректирован в сторону увеличения. Хотя Протокол определяет критерии для одного «поддающегося вычислению» испытуемого, контролирующие органы могут в той или иной форме потребовать отчет обо всех рандомизированных испытуемых, с анализом *предварительно отобранных пациентов* (intent-to-treat-analyses). Существуют разные варианты определений такого анализа. Некоторые специалисты утверждают, что все испытуемые, подвергнутые этому анализу, не должны быть рандомизированы. Другие - что испытуемый должен быть подвергнут рандомизации и принять, как минимум, одну дозу изучаемого медикамента для того, чтобы быть включенным в группу.

Планирование промежуточного анализа. Не существует единого мнения по вопросу проведения **промежуточного анализа (interim analysis)** и того, как он может быть выполнен. Любой анализ данных после зачисления в группу исследования хотя бы одного испытуемого и до того, как он прошел всю процедуру оценки, считается промежуточным. Такой анализ должен быть предусмотрен во время планирования исследований и документирован в Протоколе. Если при уточнении планов применения промежуточного анализа он не попадает в Протокол фазы III, то это может привести к возникновению организационных проблем, особенно в том случае, когда Протокол корректируется на основе данных, полученных в ходе промежуточного анализа.

Проведение промежуточного анализа увеличивает вероятность ошибки I типа (ложно-положительной). Когда данные просматриваются несколько раз, в результате одного из просмотров может быть обнаружен эффект лечения с номинальным значением вероятности $\leq 0,05$. Вероятность того, что эффект лечения случаен, превышает показатель 0,05 и является следствием нескольких просмотров данных. Из-за проведения промежуточных анализов уровень значимости должен быть скорректирован в сторону снижения. Коррекция значения P в сторону снижения может привести к тому, что ошибка I типа будет существенно меньше 5% для каждого отдельного сравнения.

В данной статье описаны лишь основные принципы планирования клинических исследований. В табл. 1 суммированы характеристики и некоторые варианты планирования.

Основные принципы этической оценки исследований на людях

Е.А.Малышева

Кафедра клинической фармакологии РГМУ, Москва

Основные принципы этической экспертизы научных исследований на людях включают в себя анализ рисков и пользы, рассмотрение процесса получения информированного согласия, подбора испытуемых и их стимулирования к участию в исследованиях. Более подробный разбор этих вопросов позволит лучше понять функции Этических Комитетов.

АНАЛИЗ РИСК/ПОЛЬЗА

Риски для субъектов, вызванные их участием в исследовании, должны оцениваться исходя из той пользы, которая может быть принесена и самим субъектам и обществу в целом. Это требование четко обозначено во всех кодексах исследовательской этики. Таким образом, одна из основных обязанностей Этического Комитета (ЭК) заключается в **оценке рисков и пользы** предполагаемого исследования.

Для проведения оценки рисков и ожидаемой пользы необходимо выполнить следующие этапы. ЭК должен убедиться что:

- необходимые данные не могут быть получены без привлечения к исследованию людей;
- исследование рационально спланировано с учетом минимизации дискомфорта и инвазивных процедур для испытуемых;
- исследование служит получению важных результатов, направленных на совершенствование диагностики и лечения или способствующих обобщению и систематизации данных о заболеваниях;
- исследование базируется на результатах лабораторных данных и экспериментов на животных, углубленном знании истории проблемы, а ожидаемые результаты лишь подтвердят его обоснованность;
- ожидаемая польза от исследования превышает потенциальный риск, а потенциальный риск является минимальным, т.е. не большим, чем при выполнении обычных лечебных и диагностических процедур при данной патологии;
- исследователь обладает достаточной информацией о предсказуемости любых возможных неблагоприятных последствий исследования;
- испытуемым и их законным представителям предоставлена вся информация, необходимая для получения их осознанного и добровольного согласия.

Дополнительно к этому ЭК должен проверить положения, защищающие частную жизнь субъектов и обеспечивающие конфиденциальность сохранения собираемой информации. В том случае, если субъекты будут относиться к наиболее уязвимым группам населения (например, психически неполноценные люди, дети и др.), убедиться в том, что действуют дополнительные меры защиты.

Идентификация и оценка рисков. В процессе определения того, что представляет собой риск, должны приниматься во внимание лишь те риски, которые могут возникнуть в результате проведения исследования. Их необходимо отделять от обычных рисков, связанных с проведением лечения, которым подвергаются субъекты, не участвующие в исследовании. Например, если целью исследования является измерение результатов физического воздействия на поведенческие реакции в терапевтических целях (воздействие на память при операции на мозге по поводу эпилепсии), то в этом случае, когда ЭК проводит анализ риска/пользы, рассматриваются лишь риски, связанные с проведением тестирования памяти.

Исследовательские риски вполне могут быть минимальными, при том что сама терапевтическая процедура может превышать минимальный риск. Прежде чем исключать какой-либо вид деятельности из рассмотрения на предмет анализа риск/польза, ЭК должен убедиться в том, что эта деятельность действительно относится к терапии, а не к исследованию.

Важно понимать то, что потенциальный риск, который может принести исследование, может быть связан как с отдельными действиями, осуществляемыми в ходе проведения исследования, так и с методами оценки достоверности результатов. Субъекты, участвующие в исследованиях, которые предусматривают распределение в лечебную и контрольную группы случайным образом (т.е. методом рандомизации), в итоге могут не получить эффективного лечения. Субъекты, участвующие в двойном слепом исследовании могут столкнуться с тем, что в нужный момент врач не сможет оперативно найти информацию, необходимую для их лечения.

При исследованиях поведения, социальных и некоторых видах биомедицинских исследований методы сбора информации могут повысить риск вторжения в частную жизнь и нарушить конфиденциальность. Методологии сбора и анализа информации свойственны многие исследовательские риски, хотя более очевидными являются те риски, которые возникают при конкретном вмешательстве в ходе проведения исследования.

Потенциальный риск для субъектов может заключаться в отсроченных последствиях от применения результатов исследований. Например, информация, связанная с ассоциативной памятью, может дать возмож-

ность рекламным компаниям разработать новые технологии стимуляции потребительского поведения; ассоциации между расой или полом и интеллектуальным потенциалом могут оказать воздействие на государственную политику.

Физический ущерб. Активные медицинские процедуры или неблагоприятные реакции лекарств при проведении медицинских исследований могут вызвать дискомфорт или нанести ущерб здоровью. Все это должно рассматриваться в качестве «рисков» и подлежать проверке ЭК. Некоторые из побочных воздействий от проведения медицинских процедур или применения лекарств могут длиться постоянно, но большинство из них временны. Процедуры, проводимые при медицинском исследовании, как правило, вызывают лишь минимальный дискомфорт (например, временное головокружение, боль, связанная с проколом вены). Некоторые медицинские исследования предназначены лишь для осуществления более точной оценки воздействия, осуществляемого в результате терапевтических или диагностических процедур, проводимых в ходе обычного лечения болезни. Подобное исследование не влечет за собой никаких рисков, за исключением тех, что связаны с осуществляемым медицинским воздействием. С другой стороны, исследование, призванное дать оценку новым лекарствам или процедурам, может представлять более чем минимальный риск и в определенных случаях вести к серьезным травмам или к полной потере трудоспособности.

Психологический ущерб. Участие в исследовании может вызвать нежелательные изменения в мышлении и эмоциях (например, приступы депрессии, растерянность или галлюцинации, связанные с приемом лекарств, чувство стресса, вины и изменение самооценки). Эти перемены также могут быть временными, повторяющимися или постоянными. Как правило, воздействие психологических рисков является минимальным или временным, но при этом ЭК должен осознавать, что некоторые исследования могут нанести серьезную психологическую травму. Стресс, чувство вины или замешательства могут возникнуть только из-за размышлений или разговоров о поведении человека в отношении таких деликатных тем, как злоупотребление лекарствами, сексуальные предпочтения, эгоистичность или жестокость. Эти чувства могут возникнуть при интервьюировании субъекта или при заполнении им вопросника. Стресс может быть также вызван манипулированием исследователя с элементами окружающей среды испытуемого (создание искусственных «чрезвычайных обстоятельств» или «угроз» с целью проверки, какую это вызовет реакцию у постороннего наблюдателя). Чаще всего при проверке исследований поведения ЭК выступает против нанесения психологической травмы, если это исследование включает в себя элементы «обмана», особенно если обман включает в себя предоставление субъектам ложной информации относительно их поведения. Примеры из справочника Американской психологической ассоциации по этическим принципам при исследованиях на людях (1973) иллюстрируют неко-

торые виды исследований и типы психологических рисков, с которыми может столкнуться ЭК.

Социопсихолог установил психогальванометры на студентах колледжа - мужчинах. Участникам эксперимента сообщили, что стрелка прибора будет отклоняться в том случае, если они будут волноваться, а если стрелка прибора будет отклоняться при рассматривании ими фотографий обнаженных мужчин, то это будет свидетельствовать о наличии латентной гомосексуальности. Ложная информация была дана таким образом, чтобы направить субъекты к некорректному восприятию наличия латентной гомосексуальности. После эксперимента эта хитрость была раскрыта.

Экспериментатор сообщил студентам педагогической школы, что по результатам заполненного вопросника они не подходят для профессии учителя, хотя на самом деле это было не так. Ожидалось, что студенты, которым дали такие оценки, плохо выполнят свою курсовую работу, поскольку негативные оценки снизят их уровень самооценки. Многие студенты были расстроены подобными «результатами» опроса и стали подумывать о том, чтобы отказаться от профессии учителя.

Работа, затрагивающая самые серьезные этические вопросы, проводилась в военном лагере. Необученных солдат дезориентировали, помещали в изолированную ситуацию, давали им ложные инструкции и затем заставляли их поверить в то, что из-за их действий артиллерия стала стрелять по своим позициям, что привело к большим потерям. Субъекты испытания начинали нервничать, суетиться, вести себя самым неподобающим солдатом образом. И сколько их потом ни пытались переубедить в том, что они ничего предосудительного не совершали, сделать это не удавалось.

Вторжение в личную жизнь. Этот риск несколько иного характера. В контексте исследования, как правило, происходит скрытое наблюдение за участниками. ЭК должен принять решение по двум вопросам:

- Является ли нарушение частной жизни приемлемым с точки зрения представлений испытуемых?
- Является ли исследуемый вопрос таким важным, чтобы вторжение было оправданным?

ЭК должен также рассмотреть возможность того, может ли исследование быть изменено таким образом, чтобы его можно было проводить без нарушений частной жизни субъектов. Нарушение конфиденциальности часто рассматривается как форма вторжения в частную жизнь. Конфиденциальность означает защиту информации, которая добровольно была передана одним человеком другому. При проведении некоторых исследований требуется использование больничных, школьных или трудовых записей, касающихся субъекта. Доступ к такого рода информации для легитимного исследования, как правило, разрешается, но при этом исследователь обязан сохранять конфиденциальность подобной информации. ЭК должен отдавать себе отчет в том, что нарушение конфиденциальности может привести к психологической травме индивидуума или создать социальные проблемы.

Социальные и экономические травмы. Некоторые виды вторжения в личную жизнь и нарушения конфиденциальности могут привести к ухудшению репутации индивида, его положения в социальной группе, потере работы или уголовному наказанию. Зоны особой чувствительности — это информация, касающаяся злоупотреблений алкоголем или наркотиками, психических заболеваний, сексуального поведения и др. Тот факт, что индивид участвовал в испытаниях лекарств, связанных с ВИЧ-инфекцией, или госпитализировался для лечения психического заболевания, может отрицательно сказаться на нынешней или будущей работе, возможности получения образования, участии в политической кампании или положении в обществе. Участие в исследовании может привести к дополнительным расходам со стороны индивидов. Участникам исследования еще на стадии получения информированного согласия необходимо сообщать о том, какие затраты с их стороны может повлечь участие в исследовании.

Минимальный риск/Более чем минимальный риск. В исследованиях, связанных с «более чем минимальным риском», потенциальные испытуемые должны быть информированы о предоставлении медицинского лечения и выплате компенсации в случае получения травмы, связанной с исследованием, в том числе о том, кто будет оплачивать лечение, и возможны ли другие виды финансовой компенсации. Хотя лечебные учреждения системы ОМС должны оказывать помощь и лечение в любом случае, испытуемые вправе рассчитывать на дополнительное возмещение как физического, так и морального ущерба, связанных с исследованиями.

Минимизация рисков. Даже неизбежные риски можно уменьшить или взять под контроль. Для снижения вероятности нанесения ущерба или ограничения его тяжести и продолжительности в исследование могут быть включены меры предосторожности и защиты. ЭК несут ответственность за обеспечение минимизации всех рисков настолько это возможно.

При проведении экспертизы любого Протокола ЭК должны получить полную информацию относительно формы проведения эксперимента и его научного обоснования (включая результаты предыдущих исследований на животных и людях), а также всю статистическую базу по структуре исследования. ЭК должны проанализировать позитивные и негативные последствия, ожидаемые от исследования, сравнивая их с последствиями от обычно применяемого в таких случаях лечения, а также с последствиями при отсутствии лечения вообще. Кроме того, они должны рассмотреть возможность адекватного выявления, профилактики и лечения любых других потенциально опасных последствий. Также следует оценить риски и осложнения от любых других сопутствующих заболеваний, которые могут возникнуть у испытуемого.

ЭК должны определить, достаточно ли компетентны исследователи в изучаемой области, не имеет ли место «двойная игра» (когда лечащий терапевт, преподаватель

или работодатель одновременно является исследователем), которая может осложнить их сотрудничество с испытуемыми.

Например, желание исследователя продолжить участие испытуемого в исследовании (чтобы получить как можно больше научных данных) может вступить в конфликт с его ответственностью за больного как лечащего врача, диктующей необходимость прекратить лечение, не помогающее пациенту или приводящее к значительным негативным эффектам, неадекватным получаемой пользе.

Например, скрывать развившиеся неблагоприятные реакции. Аналогичным образом преподаватели или врачи, проводящие исследование, могут осознанно или неосознанно склонить учащегося или служащего-испытуемого к участию в исследовании.

Другими словами, любой потенциальный **конфликт интересов** должен быть выявлен и разрешен до вынесения одобрения проекта ЭК.

Когда величина выборки слишком мала или гипотеза не точно сформулирована для получения достоверных результатов, испытуемые могут подвергаться риску, не имеющему достаточного обоснования, вместе с тем недостаточно продуманная или неправильная схема исследования также приводит к неоправданному соотношению рисков и пользы. Чтобы более точно оценить форму проведения исследования, некоторые ЭК привлекают **специалиста по статистике** в качестве члена комитета, другие же консультируются с ними по мере необходимости.

Полезным методом сведения риска к минимуму является введение адекватных механизмов защиты в Протокол исследования. Частое проведение мониторинга, наличие тренированного персонала, способного правильно действовать в чрезвычайной ситуации, или кодировка информации для защиты конфиденциальности являются примерами таких защитных механизмов. Возможно, потребуются исключить из участия в исследовании некоторых индивидов или группы испытуемых (например, беременных женщин, больных диабетом, гипертоников), уязвимость которых перед препаратом или лечебной процедурой повышает риск. В определенных видах клинических испытаний может потребоваться мониторинг данных по мере их накопления, чтобы обеспечить безопасность пациентов и не допустить повышенного риска для какой-либо из групп или подгрупп, участвующих в испытании, из-за получения менее эффективного лечения. Мониторинг результатов используется также для того, чтобы гарантировать отсутствие ненужного, а в случае токсичности и опасного продолжения испытаний после получения достоверных результатов. В широкомасштабных испытаниях лекарств для этого необходимо создавать специальный совет или **комитет по мониторингу данных и безопасности**, который следил бы за поступающими данными в установленные промежутки времени.

Симптомы или состояние испытуемого в ходе исследования могут ухудшиться, могут также возникнуть медицинские проблемы, связанные с неблагоприятной реакцией на экспериментальную терапию или ухудшени-

ем сопутствующих заболеваний. Если форма проведения исследования такова, что исследователи не знают, какое лечение получает каждый индивидуальный испытуемый, то должен быть предусмотрен механизм, позволяющий вскрыть защитный код и назначить подходящее лечение лицу, оказавшемуся в подобной неблагоприятной ситуации. В случае чрезвычайной медицинской ситуации в «слепых» или «двойных слепых» исследованиях может понадобиться лечение, назначенное независимым специалистом. В таком случае было бы весьма разумно снабдить каждого испытуемого браслетом или карточкой с данными о том лице, которое владеет необходимой информацией.

Часто исследователь может получить интересующие его сведения из диагностических или лечебных процедур, назначаемых пациенту в медицинском учреждении, избегая ненужного риска для испытуемых.

В исследованиях поведения с применением «обмана» или неполного раскрытия информации предлагается проводить своего рода «отчет» перед испытуемыми после окончания исследований, особенно если исследование может вызвать психологический стресс, чувство вины, смущения. Отчитываясь, исследователь получает возможность объяснить любой обман, если он имел место, и помочь испытуемым справиться с любыми негативными переживаниями, вызванными проведением исследования. Только в редких случаях такой отчет может не принести пользу, а даже причинить вред. Некоторым испытуемым может нанести травму известие о том, что исследование обнаружило их приверженность к нанесению серьезного вреда другим людям, что у них есть гомосексуальные наклонности или что у них пограничное состояние. И здесь ЭК должны проявить чуткость к возможному нанесению вреда, их оценка должна быть здоровой, опираться на индивидуальный подход к потенциальным рискам в каждом конкретном случае.

Оценка ожидаемой пользы. Польза от исследования бывает двоякой: польза для испытуемых и польза для общества. Часто испытуемые, участвующие в исследовании, проходят лечение, диагностику или осмотр (скрининг) на предмет выявления заболевания или патологического состояния. Такого рода исследования часто включают изучение воздействий, которые могут оказаться полезными для здоровья испытуемых.

Кроме того, пациенты и здоровые люди могут согласиться на участие в исследовании, не связанном с их заболеванием, либо связанном с их состоянием, но не предназначенным для получения какой-либо диагностической или терапевтической пользы. Такие исследования предназначены главным образом для улучшения понимания физиологии и поведения человека. Исследование, не имеющее конкретной терапевтической задачи, может быть полезным для общества в целом. Эта польза заключается в расширении знаний, укреплении безопасности, технологическом прогрессе и улучшении здоровья. ЭК должны убедиться, что есть предполагаемая польза от исследования для испытуемых или науки.

Непосредственная оплата или другие формы вознаграждения, предлагаемые потенциальным испытуемым в качестве стимула или награды за участие, не должны рассматриваться как «польза», получаемая от исследования, хотя участие в исследовании для испытуемых может быть деятельностью, подразумевающей личное вознаграждение. ЭК не должны учитывать эти индивидуальные выгоды при анализе рисков и пользы.

Определение разумности рисков по сравнению с ожидаемой пользой. Оценка соотношения риска и пользы является наиболее важным этическим решением, которое принимает ЭК при экспертизе исследовательских проектов. Оценка рисков/пользы не является стандартным мероприятием, пригодным при любых обстоятельствах; это, скорее, суждение, которое часто зависит от преобладающих в данном сообществе стандартов поведения и субъективной оценки риска и пользы. Поэтому различные ЭК могут принимать различные решения при оценке конкретного случая соотношения риска/пользы.

Для определения разумности рисков по отношению к пользе надо учесть ряд факторов, причем каждый случай следует рассматривать индивидуально. Характер принимаемого ЭК решения зависит не только от доступной в настоящий момент информации о воздействии, осуществляемом при исследовании. Информация, полученная из материалов исследований на животных, может быть весьма полезной для понимания риска и пользы, ожидаемых для людей, однако ее нельзя считать окончательной, поскольку реакции человека могут отличаться от реакций животных. Аналогичным образом отсутствие данных о рисках не означает, что они действительно отсутствуют.

При оценке рисков и выгоды ЭК должны также принимать во внимание особенности испытуемых, участвующих в исследовании (например, детей, беременных женщин, неизлечимых больных).

Кроме того, ЭК должны учитывать те чувства, которые конкретная личность может испытывать в отношении рисков и пользы. Одни испытуемые могут полагать, что хирургическое вмешательство это благо (поскольку они тем самым избегают хронического заболевания и его длительного лечения), другие же могут относиться к нему как к значительному риску (полагая, наоборот, что длительное лечение – это благо, поскольку они избегают необходимости хирургического вмешательства). Пожилой человек может считать, что потеря волос или небольшой шрам это незначительный риск, в то время как подросток может быть этим серьезно озабочен. Члены ЭК должны помнить, что их оценка рисков и пользы также является субъективной.

В исследовании, включающем воздействие на испытуемых, которое предположительно должно принести им непосредственную пользу, определенный риск может быть оправдан. Если исследование предназначено для оценки терапии заболеваний, представляющих угрозу жизни человека, может быть приемлем риск серьезных неблагоприятных эффектов. Однако в любом испытании

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

нового или еще не утвержденного лечения соотношение выгоды и рисков должно быть сходным с имеющимися видам альтернативной терапии.

В исследованиях, где не ожидается прямой пользы для испытуемого, ЭК должны оценить этическую приемлемость рисков процедур, единственной целью которых является получение информации для обобщения. У рисков, которые общество (в лице правительства и научно-исследовательских учреждений) просит индивидуумов принять на себя ради общего блага, все же должен быть некий предел. Если ожидаются только минимальные риски, то ЭК не следует ограничивать участие дееспособных взрослых людей в исследовании, которое предположительно не принесет им непосредственную пользу.

Периодическая экспертиза и мониторинг данных. Периодическая экспертиза исследовательской деятельности необходима для определения:

- не изменилось ли соотношение риска и выгоды;
- не открылись ли новые, не ожидавшиеся ранее данные, представляющие риск для испытуемых;
- не следует ли сообщить испытуемым какую-либо новую информацию относительно рисков и пользы.

Важно иметь в виду, что соотношение рисков и пользы может изменяться со временем. При проведении первой экспертизы ЭК должны решить, не требуется ли создание независимого комитета по мониторингу данных по безопасности, и наметить дату очередного рассмотрения исследовательского проекта. Этический Комитет должен требовать от исследователей, чтобы они сообщали испытуемым любую важную новую информацию, которая может повлиять на их желание продолжать участие в исследовании.

ЭК вправе пожелать проводить мониторинг не только сбора данных, но и процесса получения информированного согласия. ЭК не должны перепоручать кому-то мониторинг получения информированного согласия.

В ходе исследования могут возникнуть неожиданные неблагоприятные реакции или могут стать доступными результаты других исследований. В этом случае может потребоваться переоценка баланса риска и пользы. В свете этой переоценки ЭК вправе потребовать изменения или полной остановки исследования. Или, наоборот, особые меры предосторожности или критерии включения могут быть ослаблены. В промежутке между экспертизами основная ответственность за информирование ЭК о появлении новых важных данных, влияющих на соотношение риска и пользы, ложится на исследователей.

В более крупных исследованиях или в клинических испытаниях ответственность за предоставление ЭК свежей информации может быть возложена на комитет или группу по мониторингу данных и безопасности.

Даже об отдельных случаях неблагоприятных реакций следует сообщать в ЭК, который решает вопрос об изменении Протокола исследования. Кроме того, отчетность по одному исследовательскому проекту иногда может быть полезной для оценки другого.

Слишком часто забывают, что информированное согласие является процессом, который не сводится к листу бумаги или разовому действию. Информированное согласие (согласие информированного пациента) гарантирует, что будущие испытуемые понимают характер исследования и могут со знанием дела и добровольно принять решение о своем участии или неучастии. Эта гарантия защищает все стороны: как испытуемого, к самостоятельности которого проявляется уважение, так и исследователя, который в противном случае вступает в противоречие с законом. «Согласие по доверенности» какого-либо третьего лица, не являющегося испытуемым, совсем не то же, что согласие самого испытуемого, хотя и может представлять приемлемую замену, когда испытуемый не в состоянии предоставить информированное согласие.

Информированное согласие является одним из главных этических требований к исследованиям с участием людей. Оно отражает фундаментальный принцип **уважения личности**.

Хотя элементы информированного согласия легко перечислить:

- полное раскрытие информации,
- адекватное понимание,
- добровольный выбор,

практика демонстрирует, что выполнить их не так легко. Даже наилучшие намерения не предохраняют от недостатков в общении: информация может быть плохо передана или испытуемые могут забыть (если они вообще понимают ее), что они участвуют в исследовательском проекте. Увеличение вероятности достижения информированного согласия является серьезной задачей ЭК, для решения которой требуется творческий подход и здравомыслие. Если предлагаемый проект включает участие уязвимых испытуемых или неполное раскрытие информации или обман, задачи ЭК еще более усложняются. Некоторые группы населения (например, дети, умственно отсталые) могут не понять необходимую информацию, тогда как положение других групп (например, заключенных или пациентов специализированных лечебных учреждений) может вызвать сомнения в добровольности их согласия. В особой защите нуждаются госпитализированные, особенно серьезно больные пациенты или те, кому оказывается неотложная помощь. Проблемы, возникающие в связи с участием некоторых уязвимых групп населения, будут обсуждаться в других номерах журнала.

Адекватность согласия. Одним из наиболее важных аспектов работы ЭК является оценка информации, которая будет сообщена потенциальным испытуемым, в свете рисков и пользы от предлагаемых исследовательских процедур. Каждый член ЭК рассматривает проект под своим углом зрения. Одни эксперты могут внести исправления в техническую часть информации, другие — выявить пропуски в документации, предоставленной исследователями. Другие члены ЭК могут дать замеча-

ния по способу предоставления информации или поставить под сомнение адекватность этой информации.

Утверждая решение о том, какая информация должна быть раскрыта в процессе получения информированного согласия, ЭК должен рассмотреть дело с точки зрения испытуемого и представлять, какие факты хотели бы знать испытуемые, прежде чем принять решение об участии или неучастии в исследовании.

Например, риск смерти от сердечной катетеризации может быть статистически малым и по этой причине показаться неважным для исследователя, однако для людей, приглашенных к участию в процедуре ради общественной пользы, этот риск может показаться преувеличенным.

Исследования таких пикантных тем, как плохое обращение с детьми, незаконное употребление наркотиков, злоупотребление алкоголем или заболевания, подлежащие строгой отчетности, вроде ВИЧ, также могут представлять для испытуемых риски, о которых они должны быть информированы. В случаях, когда возможно потребуются сообщать подобную информацию властям, испытуемых следует предупредить об этом прежде, чем они дадут согласие на участие в исследовании. В зависимости от обстоятельств для потенциальных испытуемых может также казаться важной информация о дополнительных расходах, которые могут возникнуть в ходе исследования, данных о спонсоре исследований, о любых обстоятельствах, которые могут затруднить или сделать опасным выход из исследования по желанию испытуемого, или о характере и масштабах неудобств, причиняемых исследованием.

Форма сообщения. Крайне важно, чтобы члены ЭК представляли информированное согласие не как бланк с текстом, который следует подписать, а как образовательный процесс, проходящий между исследователем и будущим испытуемым. Никто не может гарантировать, что другой человек понял представленную информацию; можно только представить информацию будущим испытуемым с наибольшей степенью ясности.

В тех случаях, когда возникают особые причины для беспокойства в отношении возможного давления (например, когда пациентов приглашает принять участие в исследовании их лечащий врач, который сам проводит это исследование, или когда студентов, служащих, работников компании приглашают принять участие в исследовании, которое проводит их руководство), ЭК может потребовать проведения проверок, например, присутствия постороннего наблюдателя.

Иногда информация, которая должна быть передана будущим испытуемым, является настолько сложной, что для ее усвоения и оценки может потребоваться некоторое время. В этом случае ЭК мог бы предложить, чтобы исследователь либо провел неоднократные встречи с потенциальными испытуемыми для представления и обсуждения необходимых вопросов, либо разделил во времени процедуры ознакомления с информацией и получения окончательного согласия. Во время ожидания будущим испытуемым можно было бы порекомендовать привлечь к обсуждению членов семьи, близких друзей или знакомых врачей.

Документация. Документальная форма информированного согласия обычно предполагает применение заполненного бланка о согласии, содержащего всю информацию, которую предусмотрено раскрыть, и подпись испытуемого или его законного представителя. Тем не менее, следует повторить, что эти документы не заменяют дискуссии. Подписавшему форму согласия лицу должна быть выдана копия для сведения и напоминания о полученной информации.

ЭК может освободить испытуемых от требования письменного документирования согласия в следующих случаях:

1. когда основные риски связаны с нарушением **конфиденциальности** в вопросе об участии испытуемого в исследовании (например, при изучении щекотливых тем вроде незаконного употребления наркотиков или сексуальных отклонений);
2. когда документ о согласии является единственным письменным источником, связывающим испытуемого с исследованием;
3. освобождение от письменного документирования согласия возможно также, когда исследование представляет не более чем **минимальный риск**.

Исключения. Ситуации, в которых отказ от процедуры согласия обусловлен субъективными причинами, должны с особой тщательностью рассматриваться ЭК. Решения об отказе от информированного согласия или от его документирования должны быть четко прописаны в Протоколах заседания Этического Комитета.

В некоторых случаях отказ от получения информированного согласия может быть продиктован формой проведения исследования (т.е. необходимостью скрыть часть информации от пациента с целью повышения достоверности результатов). ЭК может одобрить такой отказ при следующих условиях:

1. исследование связано с риском для испытуемых, не превышающим **минимальный риск**;
2. отказ или изменение процедуры не окажет негативного влияния на права и благополучие испытуемых;
3. исследование практически неосуществимо без отказа или изменения процедуры;
4. при первой удобной возможности испытуемым сообщат соответствующую дополнительную информацию об окончании их участия в исследовании.

Рассмотрение письменных источников. Иногда, особенно при проведении эпидемиологических исследований, ученым необходимо изучить тысячи письменных источников, чтобы выявить подходящих для исследований испытуемых.

Часто бывает трудно, а может и невозможно, получить разрешение от лиц, записи о которых содержатся в различного вида документации.

Этические Комитеты, как правило, одобряют отказ от получения информированного согласия для этой предварительной стадии исследований, если:

- информация, содержащаяся в досье, не является особенно «чувствительной»;

- исследователь наметил процедуры по защите конфиденциальности собираемой информации; и

- исследование практически невыполнимо при соблюдении требований об информированном согласии.

Во многих странах некоторые клиники предупреждают всех поступающих пациентов о том, что их истории болезни могут изучаться в исследовательских целях; другие предоставляют возможность выразить согласие или несогласие с этим.

Вступление в контакт с потенциальными испытуемыми для получения о них более подробной информации является более щепетильной стадией исследования. Этические Комитеты должны рассмотреть, каким образом исследователь предполагает осуществить первичный контакт с потенциальными испытуемыми (например, через его начальство, терапевта, лечебное учреждение, где хранятся архивы, или напрямую) и какая информация будет передана в этот момент.

Принимая решение в отношении изучения письменных источников и планов обращения к индивидуумам, выявленным в ходе изучения, ЭК должны рассмотреть:

- важность исследования,
- границы вторжения в частную жизнь,
- щекоотливость информации, к которой будет иметь доступ исследователь,
- планы дальнейших контактов с испытуемыми,
- возможность получения согласия от всех будущих испытуемых.

Наблюдение за поведением испытуемых. Исследователям, изучающим поведение людей, иногда необходимо наблюдать за испытуемыми, которые не знают, что за ними наблюдают, либо не знают, что их поведение фиксируется для исследовательских целей. Поскольку поведение испытуемых может измениться, если они будут знать, что за ними наблюдают, исследователи могут просить отмены требований по получению согласия (если испытуемые не должны знать о своем участии, они не могут дать согласия или отказаться от участия в исследовании).

Далее приводятся три примера подобных исследований.

1. *Видеозапись реакций прохожих на разыгрываемые перед ними сцены чрезвычайных ситуаций (например, сердечных приступов или нападения преступников).*

2. *Наблюдение за взаимодействием пациентов и медперсонала в клиниках для умственно отсталых.*

3. *Изучение поведения гомосексуалистов в общественных местах.*

В первом случае испытуемые не знают (и соответственно не дают согласия) на присутствие наблюдателя или записывающей аппаратуры. В случаях, если поведение может быть неприличным или инсценируемая ситуация является стрессовой, подобные исследования ставят перед исследователем и ЭК ряд этических проблем.

Во втором примере, хотя пациенты и медперсонал клиник для умственно отсталых могут осознавать чье-то наблюдение за их поведением, им могут быть неизвестны причины такого наблюдения. В исследовании «Не терять головы

в безумном месте» ученые социологи, изображая умственно отсталых пациентов, сделали ряд важных наблюдений за поведенческими схемами как пациентов, так и медперсонала в клиниках для умственно отсталых. Этические проблемы такого рода исследований заключаются в том, что испытуемые могли бы не согласиться с присутствием псевдопациентов, если бы они были в курсе их реальных задач.

В другом исследовании ученый-социолог исполнял роль сообщника-дозорного для гомосексуалистов, совершавших половые акты в общественных местах. Хотя, очевидно, что испытуемые знали о его присутствии, они не знали (по крайней мере, до момента публикации результатов исследования), что находятся под наблюдением. Невольные испытуемые также не знали, что исследователь записывал номера их машин, а затем по доске о регистрации транспортных средств устанавливал их имена и адреса. Через год он изменил внешность и взял интервью у этих людей под предлогом совершенно другого исследования, получив, таким образом, информацию об их семейной жизни и работе. Специалисты предположили, что испытуемые не дали бы согласия на присутствие исследователя в комнате отдыха и не стали бы отвечать на вопросы интервью, если бы им были известны его подлинные цели.

В этом исследовании затронуты те же этические проблемы, что и в двух первых, хотя здесь они перемешаны, так как исследователь установил личность испытуемых и при помощи дальнейшего обмана получил частную информацию об их семейной жизни и работе. Выяснение личности испытуемых поставило их перед риском серьезных негативных последствий юридического, социального и экономического характера, поскольку изучаемое поведение было незаконным.

Последние два исследования иллюстрируют сложную проблему, с которой приходится сталкиваться ЭК при рассмотрении проектов с использованием скрытого наблюдения. Хотя ЭК может одобрить уклонение от требований о согласии, если решит, что знания, которые будут получены, имеют высокую научную ценность, принятие этого решения будет во многом определяться симпатиями или антипатиями членов ЭК в отношении тематики и возможных результатов исследования. Члены ЭК должны принимать решения об одобрении или отклонении исследования по возможности беспристрастно, не позволяя эмоциям влиять на оценку возможных результатов исследовательского проекта. Хотя отделить суждения об общественной или научной ценности конкретного проекта от личного отношения к тематике исследования бывает нелегко. Члены ЭК должны уметь отличить неприятные чувства, которые могут появиться в связи с темой проекта (например, гомосексуальностью или незаконным употреблением наркотиков), от неприятных эмоций, которые могут быть вызваны методами исследования (например, скрытым наблюдением, инсценировкой и т.д.).

«Обман» и неполное раскрытие. Иногда исследователи, особенно это касается исследования поведения человека, планируют не разглашать информацию об истинных целях исследования или даже давать испытуе-

мым ложную информацию о некоторых его аспектах. Это означает, что согласие испытуемых не может быть полностью информированным.

Например, чтобы определить, являются ли одни виды фоновой музыки более отвлекающими во время занятий, чем другие, исследователь может подобрать испытуемых и объяснить им, что изучаться будут некоторые аспекты обучения и памяти. При проведении исследования надо будет оформить уклонение от некоторых из требований о согласии. Испытуемым будет сказано, что им потребуется выучить наборы слов, а затем их проверят, насколько хорошо они запомнили эти слова. При этом они будут введены в заблуждение относительно цели исследования и отдельных элементов формы его проведения.

Противоположным примером, широко обсуждавшимся в литературе, является изучение «Послушания по Мильеру». В этом исследовании пациентам было сказано, что в ходе изучения процесса обучения их будут подвергать удару электрическим током каждый раз, когда «студент» совершит ошибку. Хотя испытуемые согласились на участие в исследовании процесса обучения, некоторые невольно стали участниками исследования собственного послушания и желания причинить себе боль. После окончания исследования испытуемым рассказали о его подлинном характере и задачах. Это исследование критиковалось за эмоциональный стресс, который оно вызывало, после того как испытуемым, помимо их воли, рассказали об их склонности к подчинению или мазохизму. Хотя обследование, проведенное Мильером после окончания исследования, показало, что практически ни у кого из испытуемых не было неприятных ощущений по поводу участия, многие общественные комментаторы полагают, что подобный обман плох сам по себе.

При рассмотрении исследований, включающих неполное раскрытие информации или прямой обман, ЭК должны руководствоваться здравым смыслом и чуткостью. Прежде всего они должны определить, могла ли повлиять скрываемая информация на решение будущих испытуемых об участии в исследовании. В случае с исследованием о воздействии фоновой музыки на обучение и память определить это было бы сравнительно легко. Однако по поводу исследования Мильера у членов ЭК могли возникнуть разногласия. Среди ученых и комментаторов прения по этому вопросу затянулись на годы, ведь согласно этическим нормам, исследование не должно одобряться, если риск для испытуемых более чем минимальный и если испытуемым не сообщают сведения, которые они посчитали бы существенными для принятия решения о своем участии.

Принимая решение об уклонении от требований по информированному согласию, ЭК должны рассматривать риски, которым будут подвергнуты испытуемые. Риск исследования должен быть не более минимального. Кроме того, такое решение не должно негативно повлиять на права и благосостояние испытуемых, а также должно быть необходимым для осуществления исследования.

Последним условием уклонения от требований по информированному согласию является сообщение ис-

пытуемым всей информации при первом удобном случае после окончания исследования. ЭК должен решить, должен ли состояться отчет исследователей перед испытуемыми после их невольного участия в исследовании или после их информированного участия в исследовании, включавшем отдельные элементы обмана. Ясно, что такая отчетность целесообразна, если она способствует благополучию испытуемого. Более запутан вопрос о целесообразности отчета исследователей перед испытуемыми, когда само по себе проведение исследования причиняет боль, стресс или беспокойство. ЭК должны обращать особое внимание на ситуации, когда отчет перед испытуемыми может навредить им, а отказ от отчета будет несправедливым для них.

Плацебо, рандомизация и двойные слепые клинические испытания. Когда испытуемые привлекаются к клиническим испытаниям, в которых они могут получить плацебо вместо экспериментальной терапии, или когда они могут оставаться в неведении, какой именно из нескольких видов терапии они получают, мы можем говорить об элементах обмана. Большинство комментаторов в настоящее время придерживается той точки зрения, что если испытуемых предупредить о возможном получении плацебо или предупредить их о форме проведения исследования, то можно говорить об отсутствии обмана в таком исследовании.

Когда конкретный вид терапии для испытуемого будет определяться путем произвольной выборки (рандомизации), осуществляемой на научной основе, испытуемым следует объяснить процедуру выбора понятным для них языком. Простого упоминания о том, что назначение на процедуру будет применяться путем произвольной выборки, математическими методами или при помощи лотереи, может быть недостаточно. Объяснения должны быть более подробными.

Например, при проведении испытания с двумя группами испытуемых следует сказать:

- *о 50% вероятности получения одного из двух видов лечения, которые при их конкретном заболевании считаются благотворными;*
- *что один из видов лечения является стандартным, а второй экспериментальным;*
- *что экспериментальное лечение считается, по меньшей мере, таким же хорошим, как стандартное;*
- *что их лечащий терапевт не будет определять, какое именно лечение они получат.*

Если в исследовании предполагается использовать плацебо, надо предупредить испытуемых о вероятности получения различных видов лечения, в том числе о вероятности получения плацебо.

В двойных слепых исследованиях важно, чтобы испытуемые понимали, что ни они, ни их терапевт, ни исследователи не будут знать, какое лечение они получают.

Испытуемые должны понимать, что хотя они могут в любой момент прервать свое участие в исследовании, никто не будет сообщать им никаких сведений о том, какой вид (виды) лечения лучше или хуже до тех пор, пока исследование не будет закончено. Значение тенден-

ций развития болезни оказалось особенно велико во время испытаний экспериментальных лекарств от СПИДа с применением плацебо. Когда достаточное количество данных демонстрировало эффективность применения лекарства для лечения СПИДа, замедлявшим развитие болезни, испытуемым, получающим плацебо, открывали их статус и предлагали принимать это лекарство, поскольку продолжать давать им плацебо, зная, что экспериментальное лекарство показало свою эффективность, было признано неэтичным.

В двойных слепых клинических испытаниях должен предусматриваться механизм, позволяющий третьему лицу (не исследователю) вскрывать защитный код и получать доступ к информации о лечении конкретного испытуемого в случае, если состояние испытуемого ухудшается или имеет место неблагоприятная реакция, требующая медицинского вмешательства. Этот защитный механизм процедуры следует также разъяснить будущим испытуемым.

ПОДБОР ИСПЫТУЕМЫХ

Подбор подходящей группы испытуемых для исследовательского проекта требует учета ряда факторов, в том числе требований к научной схеме его проведения, восприимчивости к рискам, вероятности непосредственной пользы, практической реализуемости и соображений справедливости. От ЭК требуется, чтобы их конкретное решение по выбору испытуемых было **справедливым**.

Требование соблюдения справедливости при подборе испытуемых необходимо, чтобы обеспечить честное распределение тягот и выгод, получаемых от исследования.

В XIX- начале XX веков вся тяжесть исследований ложилась главным образом на плечи неимущих пациентов, получавших бесплатное лечение в госпиталях, тогда как выгоды от них получали, прежде всего, платные пациенты. Эта несправедливость полностью вскрылась в исследовании сифилиса Тюскиджи, в котором нищие негры из районов сельского юга США рекрутировались для испытаний по изучению протекания сифилиса без лечения, притом что воздействие болезни не ограничивалось только этой частью населения.

Примеры такой несправедливой чрезмерной эксплуатации определенных слоев населения требуют тщательного исследования организации подбора испытуемых для того, чтобы определить, не подвергаются ли некоторые группы населения (например, безработные, этнические и расовые меньшинства, лица, проходящие принудительное лечение) систематическому выбору только в силу легкой доступности, зависимого положения или легкой манипулируемости, а не по причинам, непосредственно связанным с изучаемой проблемой.

Легкая доступность, зависимое положение и подверженность манипулированию часто накладываются друг на друга.

Например, студенты-психологи легко доступны для исследований по психологии, студенты-медики — для медицинских исследований, заключенные, пациенты учреж-

дений для умственно отсталых, военнослужащие легко доступны для самых различных исследований, а служащие фармацевтических компаний-производителей с удовольствием участвуют в фармакологических исследованиях.

Испытуемые, набираемые из этих слоев, зависимы от лиц, которые выбирают их для участия в исследовании, что позволяет манипулировать ими.

Заключенные и пациенты учреждений для умственно отсталых содержатся под строгим контролем людей, расположения которых они должны добиваться рациональным поведением и, демонстрируя готовность выполнить необходимые задания, чтобы заслужить освобождение. Возможно, что в силу зависимой ситуации эти люди как потенциальные испытуемые полагают, что согласием на участие в исследовании они заслужат одобрение своих надзирателей, психиатров или социальных работников.

Умственно отсталые пациенты и заключенные принимали на себя непропорционально высокие исследовательские риски, тогда как выгоды от исследований, в которых они участвовали, распределялись между всеми слоями населения. Эта ситуация привела к рекомендации требовать от исследователей обоснования любых предложений о привлечении пациентов госпиталей и других лиц, находящихся на лечении в спецучреждениях, а также непропорционально большого числа лиц, принадлежащих к расовым или этническим меньшинствам, или лиц с низким социально-экономическим уровнем.

Пациенты могут быть восприимчивы к реальному или воображаемому давлению с целью их привлечения к исследованиям. Если исследователь одновременно является лечащим врачом пациента, последний может счесть себя обязанным участвовать в исследовании из желания сделать ему приятное или из страха, что отказ от участия ухудшит их взаимоотношения. Пациенты, прикрепленные для оказания медицинской помощи к конкретному учреждению (например, госпитали для ветеранов или просто районные поликлиники), могут решить, что с ними будут хуже или менее благосклонно обращаться, если они откажутся от участия в исследовании.

Имея в виду все сказанное, исследователи и ЭК должны быть внимательны к тому, чтобы защита уязвимых групп населения была достаточной и в то же время не оказалась *чрезмерной*, так что эти группы окажутся отстраненными от участия в полезных для них исследованиях. Особенно это касается исследований, в которых применяется терапия, не имеющая альтернативного лечения (например, ВИЧ-инфекция).

СТИМУЛЫ УЧАСТИЯ

Во всем мире каждый год тысячи пациентов получают деньги за участие в биомедицинских исследованиях или исследованиях поведения человека. Хотя вознаграждение обычно выплачивается в денежной форме, пациентам и здоровым добровольцам могут предлагаться другие виды вознаграждения как вместо, так и в дополнение к денежной форме. Примерами альтернативных форм вознаграждения

дения могут являться бесплатное медицинское обслуживание, дорогие лекарства, дополнительный отпуск, академические поощрения (в форме оценки или рекомендательного письма). Независимо от формы вознаграждения суть вопроса не меняется — ЭК должны решить, справедливо ли проведен набор платных испытуемых; предоставлена ли им надлежащая информация и произведена ли надлежащая оплата. Учитывая медицинский, профессиональный и образовательный статус испытуемых, их финансовое, эмоциональное и общественное положение, ЭК должны определить, не является ли вознаграждение, предлагаемое за участие в исследовании, одной из форм недостойного привлечения.

Одна из основных обязанностей ЭК состоит в том, чтобы обеспечить подлинную добровольность решения испытуемого об участии в исследовании, а также, чтобы обращение за получением согласия происходило только в обстановке, обеспечивающей будущему испытуемому достаточные возможности для принятия решения об участии или неучастии и минимизирующей возможность принуждения.

Явные случаи принуждения (т.е. прямые угрозы) выявить легко. Сложнее распознать **недостойное привлечение**. Предложение, от которого невозможно отказаться, в сущности является вынуждающим или **недостойным**.

Недостойное привлечение испытуемых может оказаться проблематичным, поскольку:

- слишком привлекательные предложения могут заслонить для будущих испытуемых существующие риски или ослабить их способность принимать здравые решения;
- они могут также склонить испытуемых ко лжи или сокрытию информации, обнародование которой исключило бы их участие в исследовательском проекте.

ЭК должны убедиться в том, что будущие испытуемые осознают добровольность своего участия и то, что их отказ от участия ни коим образом не отразится негативно на их отношениях с медицинским учреждением или его персоналом. Чтобы убедиться в этом, ЭК должны:

- знать о социальном статусе испытуемых,
- какие стимулы мотивируют их участие,
- и при каких условиях им будет сделано предложение об участии.

Важным вопросом является проверка целесообразности стимула. Для исследований, в которых от испытуемых требуется перенести лишь небольшие неудобства или дискомфорт, обычно целесообразно скромное вознаграждение, включающее возмещение транспортных расходов, расходов на няню для ребенка и т.д. В более сложных исследовательских проектах оплата участия добровольцев производится по установленной шкале расценок, учитывающей сложность исследования, виды и число процедур, затраты времени и ожидаемые неудобства или дискомфорт. Типовые расценки могут быть установлены за каждую пробу ткани или жидкости в зависимости от ее типа (кровь, моча или слюна) и времени анализа (дневное или вечернее). Альтернативным вариантом оплаты может быть почасовая оплата или фиксированная плата испытуемым в

зависимости от продолжительности исследования и необходимости госпитализации. За дополнительные неудобства обычно полагается дополнительная оплата (например, за следование определенной диете). На размер оплаты могут влиять многие факторы, так что ЭК может потребоваться выяснение существующих в данном сообществе стандартов оплаты, а также какие неудобства ожидаются в том или ином конкретном исследовании, чтобы вынести решение об обоснованности размера оплаты. В некоторых европейских медицинских учреждениях существует потолок оплаты, которую может получить испытуемый в любом единичном исследовании или в течение установленного периода времени (например, за год или полугодие).

Одной из наиболее сложных проблем для ЭК является оценка целесообразности размеров платежа за участие в экспериментах, предполагающих серьезный риск или значительные неудобства. Для ЭК практически невозможно определить, какое количество денег или какой вид вознаграждения окажет недостойное влияние на конкретного индивидуума, вынуждая его принять данную степень риска. Хотя в обществе в целом считается, что рискующий заслуживает вознаграждения, распространение этого принципа на оплату испытуемым, участвующим в биомедицинских исследованиях и исследованиях по изучению поведения человека, все еще дискутируется. Целесообразность предлагаемого платежа является вопросом, по которому ЭК должен определиться при выработке своей политики.

Среди членов ЭК распространены две точки зрения относительно проблемы оплачиваемого риска.

Одна позиция заключается в том, что нормальные здоровые добровольцы свободны в своем волеизъявлении, и, так как оценка приемлемости риска и значимости получаемых выгод является личным делом, ЭК должны воздержаться от навязывания потенциальным испытуемым своей точки зрения. Если придерживаться этой позиции, то ответственность ЭК заключается в обеспечении должной информированности при получении согласия.

Другая позиция состоит в том, что ЭК должны защищать потенциальных испытуемых от таких форм привлечения, которые могут повлиять на их способность добровольного и информированного волеизъявления. В этом плане следует отметить, что аналогичные проблемы могут быть вызваны не только финансовыми стимулами. Для лиц с ограниченными финансовыми возможностями и серьезными проблемами со здоровьем бесплатная медицинская помощь может оказаться значительным стимулом для участия в исследовании (даже если не оказывается терапевтического воздействия). По вопросу, считать ли неприемлемым такой вид вовлечения, консенсуса так и не достигнуто. При оценке этого вопроса ЭК мог бы отследить социальный статус согласившихся принять участие и выявить соотношение среди них лиц со скудными средствами и тех, кто в состоянии получить качественную медицинскую помощь за свой счет. Для выяснения этого ЭК может потребоваться мониторинг за привлечением испытуемых.

Сравнение фармакокинетических свойств и эффективности действия ингибиторов протонной помпы

Н.А. Фельдшерова

Кафедра факультетской терапии СПб ГМУ им.акад. И.П.Павлова

В последние годы значительно повысилась роль ингибиторов протонной помпы в регуляции секреторных расстройств. Все они имеют вполне сходный механизм действия и метаболизируются в печени с участием изоферментов цитохромов P450 2C19 и 3A4. Существуют некоторые различия между отдельными ингибиторами протонной помпы по их способности взаимодействовать с другими лекарственными препаратами, обусловленные различиями в механизме ингибирования энзимов. Ингибиторы протонной помпы обладают сравнительно небольшим количеством неблагоприятных реакций.

Сравнительные исследования кислотоподавляющих свойств позволили предположить, что лансопразол и пантопразол имеют сходную с омепразолом активность в мг на мг основания; однако рабепразол обладает большей в сравнении с омепразолом активностью. Рабепразол характеризуется более быстрым и мощным достижением максимального подавления секреции в сравнении с другими ингибиторами протонной помпы.

В сравнительных исследованиях с использованием ингибиторов протонной помпы при лечении рефлюкс-эзофагита, язвы двенадцатиперстной кишки и эрадикации Helicobacter pylori было показано незначительное различие эффективности использования различных ингибиторов протонной помпы в их стандартных дозировках. Однако при использовании рабепразола на некоторых этапах лечения пептической язвы отмечено более раннее и быстрое наступление лечебного эффекта по сравнению с другими препаратами данной группы. Ряд исследований в области лечения язвенной болезни желудка показал преимущество использования ингибиторов протонной помпы в дозах, превышающих стандартные суточные.

Ингибиторы протонной помпы широко применяются для лечения секреторных расстройств в течение последних 10 лет. В настоящее время широко активно используются омепразол (1989), лансопразол (1995) и пантопразол (1997). В некоторых странах также используется рабепразол.

Эти препараты селективно и необратимо подавляют желудочную H^+/K^+ АТФазу – компонент «протонной помпы», который обеспечивает конечную фазу процесса секреции кислоты [1]. Таким образом, ингибиторы протонной помпы подавляют и базальную, и стимулированную секрецию кислоты в желудке, независимо от природы стимуляции париетальных клеток [1,2]. Клиническое использование препаратов включает лечение язвенной болезни желудка, рефлюкс-эзофагита, синдрома Золлингера-Эллисона и эрадикацию Helicobacter pylori как часть комбинированной терапии.

В данном обзоре сравниваются фармакокинетические, кислотоподавляющие свойства, сила действия, клиническая эффективность и токсичность препаратов, а также рассматриваются возможные лекарственные взаимодействия. В статью включены только исследования, напрямую сравнивающие два или более из этих препаратов, хотя некоторые из использованных данных не относятся к исследованиям, касающимся исключительно ингибиторов протонной помпы.

Структура и механизм действия. Ингибиторы протонной помпы являются замещенными производными бензимидазола. Они функционируют как пролекарства, накапливающиеся в канальцах париетальных клеток, где происходит

кислотозависимое преобразование пролекарства в тетрациклический плоский сульфенамид [3]. Сульфенамид затем включается ковалентно в ключевые цистеиновые группы протонной помпы, приводя к пролонгированному угнетению секреции кислоты в желудке [1,2]. Продукция кислоты протонной помпой может быть восстановлена эндогенным синтезом H^+/K^+ -обменной АТФазы, длительность полужизни которой составляет около 50 ч. [1]. Кроме того, рабепразол отличается более быстрым по сравнению с другими препаратами превращением в активный сульфенамид и более быстрой диссоциацией под действием H^+/K^+ АТФазы, что в свою очередь приводит к более быстрому подавлению синтеза кислоты. [4,5]. Начальное поступление и накопление препарата в канальцах париетальной клетки зависит от уровня рН и рК для каждого препарата. рН канальца париетальной клетки равен 0,8, в то время как рН других отделов париетальной клетки, например лизосом, равен 4,5–5 [1–3]. Значительную роль в присоединении протона играет атом азота в пиридиновом кольце. Все четыре ингибитора протонной помпы обладают значением рК азота пиридина менее 4,5, что должно обеспечивать селективность препарата в отношении париетальных клеток. У пантопразола К азота пиридина несколько меньше (3,96), чем у омепразола (4,13) или лансопразола (4,01), хотя не выявлено прямого влияния такого различия на клинические характеристики препарата [2]. рК для азота бензимидазольного кольца значительно ниже [1]. Препараты обладают высокими сходными уровнями активации при очень низкой рН; при рН близкой к нейтральной – (4–6) пантопразол более химически стабилен и слабее активируется, в то вре-

Фармакокинетика ингибиторов протонной помпы

Фармакокинетические параметры	Омепразол 20 мг (а)	Пантопразол 40 мг (б)	Лансопразол 30 мг (в)	Рабепразол 20 мг (г)
AUC, мкг · ч/мл	0,2-1,2	2-5	1,7-5	0,8
C _{max} , мкг/мл	0,08-8	1,1-3,3	0,6-1,2	0,41
T _{max} , ч	1-3	2-4	1,3-2,2	3,1
T _{1/2} , ч	0,6-1	0,9-1,9	0,9-1,6	1
Клиренс, л·ч/кг	0,45	0,08-0,13	0,2-0,28	0,50
Vd, л/кг	0,31-0,34	0,13-0,17	0,39-0,46	
Биодоступность, %	35-65 (увеличение при повторном приеме)	Постоянно 57-100	Постоянно 80-91	Нет данных
Связывание с белком, %	95	98	97-99	95-98
Дозозависимость	Нелинейная	Линейная	Линейная**	Линейная

Из литературы: (а) [2,7,10,15,16,18,27,62]; (б) [2,6,11,15,101]; (в) [2,8,10,12,13,16,92]; (г) [4].

AUC — площадь под кривой концентрации,

C_{max} — максимальная концентрация в плазме,

T_{max} — время для достижения максимальной концентрации,

T_{1/2} — время полувыведения,

Vd — видимый объем распределения.

** — нелинейная в некоторых исследованиях для доз меньше 20 мг и при в/в введении.

ма как рабепразол менее стабилен, чем другие два препарата [5-6]. Скорость преобразования пролекарства в активный сульфенамид для пантопразола медленнее [1,2]. Подавление секреции кислоты не всегда максимально после приема первой дозы препарата. Активация препарата, катализируемая кислотой, является необходимой и, таким образом, подавляются только активированные париетальные клетки, в то время как неактивные париетальные клетки (около 25% клеток) ускользают от первичного ингибирования [1]. Пантопразол и омепразол характеризуются постепенным увеличением ингибиторного эффекта в течение нескольких дней при повторном приеме препарата, а кислотоподавляющий эффект лансопразола максимален после приема первой дозы [7-8].

Ингибиторы протонной помпы обладают сходным механизмом действия: все они связываются с одним из участков альфа-субъединицы протонной помпы (возможно, цистеин 813 на трубчатом цикле между трансмембранными доменами 5 и 6). Пантопразол также может связываться со смежным цистеином 822, а омепразол с цистеином 892. Лансопразол и рабепразол связываются с дополнительными участками на цистеине 892 и цистеине 321 [9]. Пантопразол имеет большее сродство к участкам цистеинов 813/822, однако клиническое значение этих различий в настоящее время до конца не известно [1-2]. Все препараты являются кислото-неустойчивыми, таким образом, при их пероральном назначении они должны быть защищены от быстрого разрушения в желудке. Препараты быстро всасываются в двенадцатиперстной кишке.

Фармакокинетика. Сравнительная оценка основных фармакокинетических параметров ингибиторов протонной помпы представлена в табл.1.

При изучении омепразола показана незначительная корреляция между максимальной концентрацией препарата в плазме (C_{max}) и уровнем подавления кислоты.

Максимальная концентрация препарата в плазме широко варьирует в зависимости от скорости прохождения по желудочно-кишечному тракту, высвобождения препарата и pH в двенадцатиперстной кишке [8]. Кроме того, существует зависимость кривой «концентрация-время» накопления препарата от степени подавления кислотности. Указанная характеристика значительно ниже для омепразола 20 мг (0,2-1,2 мкг · ч/мл) и рабепразола 20 мг (0,8 мкг · ч/мл) или 40 мг (1,0 мкг · ч/мл), чем для пантопразола 20 мг (2мкг · ч/мл) или 40 мг (4,6-4,9 мкг · ч/мл), или лансопразола 30 мг (1,7-5 мкг · ч/мл) [8,11-12].

Все ингибиторы протонной помпы обладают коротким периодом полувыведения — около 1 ч., в результате чего их накопление маловероятно даже при условии резко сниженного клиренса [8-11,13]. Кроме того, продолжительность кислото-супрессивного эффекта сравнительно велика (48-72 ч.), т.к. связывание сульфенамида с H⁺/K⁺ АТФазой необратимо.

Ингибиторы протонной помпы значительно различаются по биодоступности при пероральном приеме. Например, биодоступность омепразола при первоначальном приеме снижается на 35-40%, однако возрастает до 65% при повторном приеме [7,10]. Это может отражать улучшение абсорбции препарата при повышении pH желудочного сока и снижение степени разрушения кислотонеустойчивых препаратов в желудке. Напротив, пантопразол имеет постоянную биодоступность, равную приблизительно 77%, независимо от дозы препарата [11]. Лансопразол также обладает постоянной высокой биодоступностью около 80-91% в терапевтической дозе, хотя показано снижение биодоступности при приеме менее 20 мг суточной дозы [8,13].

Для пантопразола и рабепразола существует линейная зависимость между дозой и концентрацией препарата в плазме после однократного и повторного приема [5,11,14,15]. Для омепразола кинетика дозозависима, но

Таблица 2.

Влияние различных условий на фармакокинетику препаратов

	Омепразол (а)	Пантопразол (б)	Лансопразол (в)	Рабепразол (г)
Влияние приема пищи на абсорбцию	Минимально	Минимально	Снижение абсорбции, $\downarrow C_{\max}, \downarrow F$	Минимально
Прием совместно с антацидом	Не меняется	Не меняется	Противоречивые результаты	—
Печеночная недостаточность	$\uparrow AUC$ +++ $\uparrow T_{1/2}$ +++	$\uparrow AUC$ +++ $\uparrow T_{1/2}$ +++	$\uparrow AUC$ +++ $\uparrow T_{1/2}$ +++	$\uparrow AUC$ + $\uparrow T_{1/2}$ +
Почечная недостаточность	Не меняется	Противоречивые результаты	Противоречивые результаты	Не меняется [114]
Пожилыи возраст	$\downarrow$ Клиренс $\uparrow AUC, \uparrow T_{1/2}$	$\downarrow$ Клиренс $\uparrow AUC$	$\downarrow$ Клиренс $\uparrow AUC, \uparrow T_{1/2}$	—

Из исследований: (а) [6, 16, 18, 23]; (б) [6, 11, 15, 18, 19, 22, 23, 26, 62, 92, 101]; (в) [6, 8, 12, 16, 17, 20, 23, 25, 92]; (г) [24, 111].

(—) не тестировалось,

(+) небольшие изменения,

(+++) большие изменения.

AUC — площадь под кривой концентрации,

$C_{\max}$ — максимальная концентрация в плазме,

$T_{\max}$ — время достижения максимальной концентрации,

$T_{1/2}$ — время полувыведения.

имеет нелинейную зависимость между увеличением максимальной концентрации в плазме и дозой препарата [7]. Для лансопразола кривая увеличения максимальной плазменной концентрации препарата имеет линейный вид, и площадь под кривой зависит от принимаемой дозы [8].

Ингибиторы протонной помпы более чем на 95% связываются с белками плазмы, быстро метаболизируются в печени и обладают незначительным почечным клиренсом.

Фармакокинетика при различных состояниях. Сводные данные по фармакокинетике ингибиторов протонной помпы при различных состояниях представлены в табл. 2. В ряде исследований отмечается, что прием пищи приводит к снижению абсорбции лансопразола и уменьшению максимальной плазменной концентрации и биодоступности препарата [8, 12, 16, 17]. Подобное действие показано также для омепразола и пантопразола, но здесь оно имеет пограничное значение [15]. Совместное применение лансопразола с антацидами несколько снижает его биоактивность, что отсутствует при применении омепразола и пантопразола [8, 18, 19].

Снижение функции почек не должно приводить к значительному изменению фармакокинетики препаратов в свете сказанного о преимущественном механизме выведения. Наряду с проведенными исследованиями, подтверждающими этот факт для трех более ранних препаратов, имеется ряд противоречивых исследований в отношении лансопразола и пантопразола [11, 20–22]. Маловероятно, что эти незначительные эффекты имеют клиническую значимость.

Напротив, при исследовании кривых «концентрация-время» при снижении функции печени показано 7–9-кратное увеличение площади под кривой и возрастание времени полувыведения до 4–8 ч. для всех ингибиторов протонной помпы [20–24]. Это может потенциально отразиться на увеличении дозозависимых неблагоприятных реакций, хотя клинического подтверждения еще не по-

лучено. Маловероятно, что это приведет к значительному накоплению препаратов, т.к. они принимаются 1 раз в день. Кроме того, разумно в данной ситуации применять меньшие дозы препарата, т.к. желаемый терапевтический эффект будет достигнут при использовании меньшей терапевтической дозы. Как можно было ожидать, существует зависимость эффекта препарата от возраста пациента. Так, показано возрастание площади под кривой «концентрация-время» до 50–100% у пожилых пациентов [11, 25]. Клиренс препарата уменьшается с увеличением возраста, а время полувыведения увеличивается до 1,5 ч. [11, 26].

Около 3% людей относится к популяции, характеризующейся медленным метаболизмом ингибиторов протонной помпы, сниженным клиренсом и увеличением времени полувыведения препарата, а также 5–10-кратным увеличением площади под кривой «концентрация-время». Исследования показали, что существует ко-сегрегация полиморфизма S-мефенитоина для ингибиторов протонной помпы в нормальной и медленно метаболизирующей популяции, что предполагает метаболизм через CYP 2C19 [4, 27–29].

Ферментативный метаболизм с участием цитохрома P450. Ингибиторы протонной помпы метаболизируются в печени с участием цитохрома P450 [18, 29–31]. Все четыре препарата метаболизируются с участием CYP 2C19 и 3A4 до различных соединений. Омепразол метаболизируется преимущественно CYP 2C19 (ответствен за 80% клиренса) с дозозависимым насыщением энзима и имеет низкое сродство к CYP 3A4, который может функционировать как высокоактивный энзим, что препятствует слишком высокой концентрации омепразола [31, 33]. Лансопразол также метаболизируется с участием CYP 2C19 и 3A4, хотя значение каждого энзима в отдельности неясно [28, 31, 33]. Несмотря на то, что пантопразол также метаболизируется CYP 2C19 и 3A4, он отличается меньшим сродством к P450, а также впоследствии метаболизирует-

Взаимодействие ингибиторов протонной помпы с другими препаратами при метаболизме с участием CYP 450

Энзим CYP450/исследование препарата	Омепразол (а)	Лансопразол (б)	Пантопразол (в)	Рабепразол (г)
CYP 1A2 Теofilлин Кофеин	0 ↑Клиренс *	?↑Клиренс —	0 0	0 —
CYP 2C9 Фенитоин S-Варфарин Карбамазепин Диклофенак Толбутамид	↓Клиренс (на 15-20%) ?↓ Клиренс (3%) ↓ Клиренс — ↑ AUC (на 10%)	0 0 — — —	0 0 0 0 —	0 0 — — —
CYP 2C19 Диазепам Мефенитоин R-Варфарин	↓ Клиренс (на 26-54%) ↓ Клиренс ↑ конц. в 2 р.	0 — 0	0 0 0	0 — 0
CYP 2D6 Пропранолол Метопролол	0 0	0 —	— 0	— —
CYP 3A4 Нифедипин Циклоспорин Квинидин Лигнокаин Контрацептивы Эритромицин	?↓Клиренс 0 0 0 0 0 0	— — — — Воздействие на овуляцию(?) —	0 — — — 0 —	— — — — — —

Из исследований: (а) [30,31,39-42,44,45,112]; (б) [18,30,31,47,48]; (в) [18,19,30,31,47,48]; (г) [4,43,49,51,52].

CYP — цитохром P450,

AUC — площадь под кривой концентрации,

(—) не исследовалось,

(?) результат неясен,

* — в больших дозах или у популяции с медленным метаболизмом,

0 — нет взаимодействий.

ся сульфотрансферазой, которая не насыщается и не является частью CYP системы [2,34-36].

В табл. 3 представлены данные исследований по изучению взаимодействия ингибиторов протонной помпы с другими препаратами, опосредованного через энзимы CYP450. Существуют данные о том, что омепразол и пантопразол могут быть слабыми индукторами CYP 1A1 и 1A2. Совместное назначение лансопразола может приводить к ускорению метаболизма теофиллина (площадь под кривой «концентрация-время» снижается на 13%) [37-38]. Метаболизм кофеина ускоряется при применении больших доз омепразола, хотя практически не изменяется при низких дозах препарата у людей с высоким метаболизмом [39-42]. В настоящее время показано клиническое значение таких взаимодействий. CYP 3A4 индуцируется омепразолом и лансопразолом в культуре гепатоцитов человека, однако не отмечено значительных взаимодействий между препаратами, метаболизирующимися с участием CYP 3A4 [31]. Пантопразол практически не влияет на индукцию энзима, а рабепразол не изменяет метаболизм теофиллина [19,43].

Омепразол подавляет CYP 2C9 и 2C19 и для людей с

фенотипом активного метаболизма доказано снижение клиренса диазепам, фенитоина, возможно, карбамазепина и S-варфарина при назначении омепразола [44,45]. Лансопразол может ослаблять активность оральных контрацептивов, однако в других случаях не отмечено клинически значимого взаимодействия лансопразола, пантопразола и рабепразола [19,43,46-49].

Ингибиторы протонной помпы могут изменять абсорбцию некоторых других препаратов за счет увеличения желудочной pH. Так, омепразол и рабепразол вызывают небольшое увеличение абсорбции дигоксина, подобные эффекты отмечены и для других ингибиторов протонной помпы [31,50-51]. Однако различие не является статистически достоверным для дигоксина в случае с пантопразолом [19]. Ингибиторы протонной помпы могут увеличивать абсорбцию кислотоустойчивых антибиотиков, в том числе пенициллина V и эритромицина за счет увеличения pH желудочного сока. Рабепразол снижает абсорбцию кетоконазола, что приводит к снижению максимальной концентрации в плазме и площади под кривой «концентрация-время» для кетоконазола [52].

Таким образом, ингибиторы протонной помпы ак-

тивно метаболизируются с участием системы цитохрома P450, и некоторые клинически значимые взаимодействия показаны для омепразола. Рабепразол имеет меньшее количество клинически значимых взаимодействий. Клинически значимые взаимодействия отсутствуют при применении пантопразола.

Эффективность действия

Исследования по изучению подавления секреции кислоты и pH. Первичный эффект ингибиторов протонной помпы заключается в подавлении секреции кислоты, уровень которой, как было показано, коррелирует со степенью выздоровления при рефлюкс-эзофагите (хорошее заживление происходит при уровне pH более 4 в течение 16 ч. в сутки) и пептической язве (заживление при $\text{pH} > 3$) [53]. Уровень подавления кислоты, возможно, лучший *in vivo* параметр сравнения силы ингибиторов протонной помпы. Омепразол, лансопразол и пантопразол продаются в стандартных различных дозировках, и ряд исследований сравнивают их действие из расчета в мг на мг основания.

В ряде работ исследуется влияние лансопразола на pH желудочного сока в сравнении с омепразолом. В трех исследованиях имеются указания на то, что лансопразол в дозе 30 мг в сутки перорально увеличивает уровень pH желудочного сока более 3 продолжительнее, чем омепразол в дозе 20 мг, а в двух работах отмечено еще большее 24-часовое значение pH для лансопразола [10,54,55]. В трех других исследованиях значительных изменений предельных значений pH при сравнении омепразола и лансопразола не найдено, их результаты расходятся лишь при оценке отношения эффектов ингибиторов протонной помпы в дневное и ночное время [56-58].

В одном из исследований уровень желудочной pH был больше 3 в течение 76% времени при приеме лансопразола в дозе 60 мг/сут. и 69% - для омепразола в дозе 40 мг/сут ($p=0,002$) [59]. Омепразол в дозе 40 мг значительно превосходит лансопразол в дозе 30 мг по способности увеличивать pH более 5, но не более 3. Эти результаты показывают, что при сравнении омепразола и лансопразола по силе действия из расчета мг на мг основания были сходными.

Два исследования сравнивают эквивалентные дозы (40 мг) омепразола и пантопразола. В одном из исследований не выявлено выраженных различий параметров pH [60], в другом - средняя ночная pH выше для пантопразола (3,4), чем для омепразола (1,7), но не было различий в других показателях pH [61]. Пантопразол в дозе 40 мг сравнивали с омепразолом в дозе 20 мг, в результате выявлено значительно большее значение дневной и 24-часовой pH при применении пантопразола в 1-й и 7-й дни приема, хотя не было различий в средненочной pH. При повторном применении обоих препаратов наблюдалось значительное возрастание внутрижелудочной pH [62]. При сравнении пантопразола и омепразола их активность была сходной из расчета в мг на мг основания.

В одном из исследований дневная, среднесуточная pH и процент времени, в течение которого уровень pH более 4, были значительно выше при применении лансоп-

разола в дозе 30 мг, чем пантопразола в дозе 40 мг. Ночная pH была значительно выше при применении 30 мг лансопразола 1 раз в сутки. Было также отмечено, что антисекреторный эффект больше при однократном приеме лансопразола, чем пантопразола. Антисекреторная активность возрастает после 7-дневного применения препаратов по сравнению с однократным приемом [63].

Рабепразол в дозе 20 мг характеризовался более быстрым началом антисекреторного эффекта, чем омепразол в дозе 20 мг, с большим процентом времени, в течение которого уровень pH был более 3 и 4 в 1-й и 8-й дни применения [5].

В одном из исследований сравнивали воздействия трех препаратов на желудочную pH [64]. В соответствии со снижением силы действия препараты распределены следующим образом: лансопразол в дозе 30 мг > омепразола в дозе 20 мг, лансопразол в дозе 30 мг эквивалентен пантопразолу в дозе 40 мг, хотя pH была несколько выше при применении лансопразола в дозе 30 мг. Однако исследуемая группа была невелика и статистическая оценка результатов не проводилась.

Таким образом, рассмотренные исследования предполагают, что омепразол, лансопразол и пантопразол эквивалентны по силе действия. Однако в одной из работ наблюдалась большая кислотоподавляющая активность лансопразола в дозе 30 мг в сравнении с пантопразолом в дозе 40 мг, т.е. лансопразол более активен. В части исследований показана меньшая активность омепразола в дозе 20 мг в отношении pH по сравнению с двумя другими препаратами в стандартных дозах. Также показана большая активность рабепразола по сравнению с омепразолом из расчета в мг на мг основания. Значение таких различий может быть полностью оценено в клинических исследованиях.

Рефлюкс-эзофагит

Лечение. В табл. 3 представлены результаты исследований по оценке клинической эффективности препаратов в лечении рефлюкс-эзофагита. Есть несколько работ, сравнивающих лансопразол и омепразол при лечении эзофагита. В исследованиях по сравнению эффективности лансопразола в дозе 30 мг и омепразола в дозе 20 мг в шести из семи работ не найдено значимого различия в эндоскопической картине заживления дефекта после 4 и 8 недель лечения [65-70]. В одной работе эндоскопическая картина заживления через 4 недели лучше при применении лансопразола в дозе 30 мг, однако не до конца освещены детали лечения [71]. В трех исследованиях имеется тенденция к более раннему субъективному улучшению при применении лансопразола в дозе 30 мг по сравнению с омепразолом в дозе 20 мг [66,68,69]. При приеме лансопразола в дозе 30 мг и омепразола в дозе 40 мг не было выявлено выраженных различий в скорости заживления язвенного дефекта и облегчения субъективной симптоматики [72].

Показано, что при лечении эзофагита лансопразол в дозе 30 мг и омепразол в дозе 20 мг эффективнее лансопразола в дозе 15 мг [66]. Не проводились исследования для выявления различия в эффективности пантоп-

Таблица 3.

Исследования по сравнительной эффективности ингибиторов протонной помпы при лечении рефлюкс-эзофагита

Исследования	Препарат, доза (мг/сут)	Длительность (недели)	Результат Излечение	Симптомы	Другое
Омепразол и лансопразол Veev и др.[65] (60)	Л30 О20	8	НЗ	НЗ	
Castel и др.[66] (1284)	Л15 Л30 О20 Плацибо	8	Л30=О20> Л15** Л,О>плацебо	Л30≥О20* Л,О>плацебо*	Тошнота Л15>О20, Л30 НР:Л30, О20>Л15
Corallo и др.[67a] (145)	Л30 О20	8	НЗ	НЗ	
Hatlebakk и др.[68] (229)	Л30 О20	4,8	НЗ	Л≥О @4 недели*	Гол.боль О>Л*
Mee и др.[69] (604)	Л30 О20	8	НЗ	Л≥О @3,7 дня*	
Cordova-Villabos и др.[70a] (20)	Л30 О20	4	НЗ	НЗ	
Sekiguchi и др.[71] (68)	Л30 О20	4	Л>О	—	
Mulder и др.[72] (211)	Л30 О40	8	НЗ	НЗ	
Carling и др.[77] (248) (поддержание ремиссии)	Л30 О20	48	НЗ (рецидив)	НЗ	
Омепразол и пантопразол Corinaldesi и др.[73] (241)	П40 О20	8	НЗ	НЗ	
Hotz и др.[74a] (521)	П40 О20	8	НЗ	НЗ	
Mossner и др.[75] (286)	П40 О20	4.8	НЗ	НЗ	
Омепразол и рабепразол Dekkers и др.[76] (202)	Р20 О20	4,8	НЗ	НЗ	↑АЛТ/АСТ О>Р* Метеоризм О>Р*
Омепразол и лансопразол и пантопразол Jasperson и др. [78] (36) (поддержание ремиссии)	О40 Л60 Р80	4	О>П,Л**	О>П,Л**	

Примечание: в круглых скобках - число больных, * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, > - значительно превосходит сравниваемые препараты, ≥ - значительно превосходит сравниваемые препараты по некоторым параметрам, «=» - сходная с другими препаратами эффективность, НЗ - нет значительных различий, Л - лансопразол, О - омепразол, П - пантопразол, Р - рабепразол, а - только абстрактно, НР - число пациентов с неблагоприятными реакциями

разола в дозе 40 мг и омепразола в дозе 20 мг в лечении эзофагита [73-75].

В одном из исследований включавшем 202 пациента с рефлюкс-эзофагитом, эффективность рабепразола в дозе 20 мг была эквивалентна омепразолу в дозе 20 мг по эндоскопической картине и субъективной симптоматике после 4 и 8 недель лечения [76].

Поддержание ремиссии. При оценке поддержания ремиссии у пациентов с излеченным эзофагитом не наблюдалось различий между омепразолом в дозе 20 мг и лансопразолом в дозе 30 мг [77]. Также не наблюдалось различий при применении рабепразола (10 мг/сутки) и омепразола (20 мг/сутки) для поддержания ремиссии у 243 больных в течение 52 недель. Частота рецидивов в обеих группах составила 5% [117].

Одно из небольших сравнительных исследований эффективности поддержания ремиссии омепразола в дозе 40 мг, лансопразола в дозе 60 мг и пантопразола в дозе 80 мг, показало значительно большую эффективность омепразола [78]. Однако группа была небольшой по сравнению с другими исследованиями, не отметившими различий между омепразолом и лансопразолом в стандартных дозах [77].

Язвенная болезнь

Язва желудка. Данные изучения эффективности ингибиторов протонной помпы при язве желудка представлены в табл. 4. Проводились три исследования по лечению язвы желудка с использованием ингибиторов протонной помпы [79-81]. Степень заживления дефекта

была более выраженной при применении лансопризола в дозе 30 мг, чем при использовании омепразола в дозе 20 мг после 8 недель лечения ($p=0,04$), и была также несколько более значительной при применении лансопризола через 4 недели лечения ($p=0,06$) [79]. Субъективное облегчение симптоматики также наблюдалось быстрее при применении лансопризола (в среднем 6,6 дней в сравнении с 11 днями), как и общий процент пациентов с облегчением симптомов заболевания.

Заживление язвы желудка через 4 недели было более выраженным при использовании пантопризола в дозе 40 мг, чем при лечении омепразолом в дозе 20 мг, по данным анализа протоколов (87,7% в сравнении с 76,7%, $p=0,05$), но различие не было значительным при использовании предварительного анализа включенных в исследование пациентов (intention-to-treat analysis) [80]. Не наблюдалось статистически достоверных различий в скорости облегчения субъективной симптоматики, хотя отмечена несколько большая эффективность пантопризола.

При 6-недельном лечении 227 пациентов с активной язвой желудка омепразолом в дозе 20 мг или рабепразолом в дозе 20 мг не выявлено выраженных различий после 3 и 6 недель лечения, однако результаты показали большую активность рабепразола в отношении уменьшения частоты болей в желудке, тяжести ночной и дневной боли [81].

Существует ряд исследований по сравнению ингибиторов протонной помпы (из расчета мг на мг основания) при лечении язвы желудка, однако трудно сделать однозначные выводы относительно различий в силе и эффективности препаратов.

Язва двенадцатиперстной кишки. Ряд исследований сравнивает лансопризол с омепразолом в лечении острой язвы двенадцатиперстной кишки [82–86]. Ни одна из этих работ не выявила статистически значимого различия в заживлении дефекта после 4 недель лечения, хотя в двух исследованиях показан лучший эффект лансопризола в дозе 30 мг в сравнении с омепразолом в дозе 20 мг в течение 2 недель лечения [85, 86]. В одном из исследований прослеживается преимущество лансопризола в отношении облегчения боли после 4-недельного лечения [84].

При сравнении эффекта воздействия лансопризола в дозе 30 мг с омепразолом в дозе 40 мг на начальную скорость заживления язвы двенадцатиперстной кишки не было выявлено различий между препаратами [83]. В этой работе также проводилось сравнительное исследование действия лансопризола в дозе 15 мг и 30 мг с омепразолом в дозе 20 мг для поддержания ремиссии. В результате в группе с лансопризолом в дозе 30 мг в течение года не наблюдалось рецидива заболевания, в группе с лансопризолом в дозе 15 мг — 3,3% и 3,5% в группе с омепразолом в дозе 20 мг, однако статистически достоверной разницы между тремя группами не отмечено.

Эти результаты соответствуют результатам по оценке эффективности воздействия препаратов на желудочную pH. Предполагают, что лансопризол и омепразол обладают сходным по силе действием, однако применение лансопризола в дозе 30 мг имеет некоторое преимущество по сравнению с омепразолом в дозе 20 мг. В ука-

занных дозировках лансопризол обладает более быстрым началом действия в отношении исчезновения симптомов в острый период заболевания.

Как минимум три исследования сравнивают пантопризол в дозе 40 мг и омепразол в дозе 20 мг, и не отмечено различий в скорости заживления дефекта или купирования основных симптомов заболевания [87–89].

Недавно проведенное Европейское исследование сравнивало эффективность рабепразола в дозе 20 мг и омепразола в дозе 20 мг при лечении язвы двенадцатиперстной кишки, выявленная скорость заживления соответствует 69% и 62% после 2 недель, 98% и 93% после 4 недель лечения соответственно. У пациентов, получавших лечение рабепразолом, отмечалось наибольшее облегчение болевого синдрома в дневное время, по сравнению с теми, кто лечился омепразолом [90].

В исследованиях показано некоторое преимущество использования лансопризола в дозе 30 мг или пантопризола в дозе 40 мг над омепразолом в дозе 20 мг по времени заживления дефекта при язвенной болезни. В отношении облегчения субъективной симптоматики показано большее преимущество использования рабепразола в дозе 20 мг по сравнению с омепразолом в дозе 20 мг, однако различия минимальны при лечении язвы двенадцатиперстной кишки. Эффективность действия пантопризола в дозе 40 мг и омепразола в дозе 20 мг оказалась сходной.

Эрадикация *H. pylori*. Ингибиторы протонной помпы успешно применяются в составе тройной терапии при эрадикации *Helicobacter pylori*. Интересно, что препараты обладают *in vitro* антибактериальной активностью, причем она максимальна у рабепразола [115], далее следуют лансопризол, омепразол, пантопризол [91]. Однако показано, что антибактериальная активность препаратов минимальна и связана, в основном, со способностью ингибиторов протонной помпы увеличивать pH желудочного сока, что, в свою очередь, приводит к повышению эффективности антибиотиков.

Описано использование ингибиторов протонной помпы в составе тройной терапии [92–93]. Из девяти исследований, сравнивающих омепразол и лансопризол, три склоняются в пользу лансопризола, два — в пользу омепразола, а в четырех не выявлено преимуществ одного из препаратов. В общем, тактика применения омепразола сходна с таковой при использовании лансопризола в достижении эрадикации *H. pylori* [92–96].

Ряд исследований сравнивает пантопризол с другими ингибиторами протонной помпы. В одном из исследований, оценивавших лечение 278 пациентов с использованием кларитромицина, амоксициллина и омепразола, лансопризола или пантопризола, не выявлено больших различий в степени эрадикации, хотя наилучший результат был при применении омепразола [97].

При сравнении эффективности рабепразола в дозе 20 мг, омепразола в дозе 20 мг и лансопризола в дозе 30 мг, применявшихся в течение 1 недели, уровни излеченности были равны 88, 85, 84% соответственно [98]. При сравнении антихеликобактерной активности омепразола (40 мг/сутки), лансопризола (60 мг/сутки) и рабепразола (40 мг/сутки) в комбинации с амоксициллином и кларитроми-

Таблица 4.

Сравнительные исследования эффективности ингибиторов протонной помпы при язвенной болезни

Исследования	Препарат и доза, мг/сут	Длительность, недели	Излечение	Симптомы	Другое
Язва желудка					
Florent и др. [79]	(126) Л30 О20	8	Л>О*itt	НЗ	
Witzel и др. [80]	(219) П40 О20	8	П>О @ 4 недели*pp	НЗ	
Dekkers и др. [81]	(227) Р20 О20	3,6	НЗ	Р ≥ О**	
Дуоденальная язва					
Омепразол и лансопразол					
Chang и др. [82]	(111) Л30 О20	4	НЗ	НЗ	
Dobrilla и др. [83]	(251) Л30 О40	4	НЗ	НЗ	
-излечение язвы	(218) Л15	52	НЗ	НЗ	
-поддержание ремиссии	Л30 О20				
Ekstrom и др. [84]	(279) Л30 О20	4	НЗ	Л>О @ 4 недели*	↑АЛТ Л>О**
Petite и др. [85]	(144) Л30 О20	4	Л>О @ 2 недели*	НЗ	
Louw и др. [86a]	(143) Л30 О20	4	Л>О @ 2 недели*	—	
Омепразол и пантопразол					
Beker и др. [87]	(270) П40 О20	4	НЗ	НЗ	
Rehner и др. [88]	(276) П40 О20	2,4	НЗ	НЗ	
Italian group [89]	(96) П40 О20	4	НЗ	НЗ	
Рабепразол и омепразол					
Dekkers и др. [90]	(205) Р20 О20	2,4	НЗ	Р ≥ О*	↑Гастрин Р>О*

Примечание: в круглых скобках - число больных, * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, > - значительно превосходит остальные препараты, ? - значительно превосходит сравниваемые препараты по некоторым параметрам, НЗ - нет выраженных различий, Л - лансопразол, О - омепразол, П - пантопразол, Р - рабепразол, а - только абстрактно, itt - предварительный анализ включенных в исследование пациентов, pp - только анализ протоколов

цином в течение недели, эффективность эрадикации была высока и составила 88% для омепразола, 91% для лансопразола и 93% для рабепразола [116]. В одном из недавних исследований не было отмечено различий при применении различных ингибиторов протонной помпы [93].

Таким образом, в настоящее время не получено достаточных доказательств в пользу различий при использовании каждого из препаратов для эрадикации *H. pylori* в составе тройной терапии.

Неязвенная диспепсия

В одной работе проводилось сравнение эффективности лансопразола в дозе 15 мг/сут и омепразола в дозе 10 мг/сут для лечения неязвенной диспепсии [99]. Лансопразол приводил к более значительному облегчению симптомов диспепсии, чем омепразол, при 2-недельном курсе применения. При дальнейшем использовании препаратов (до 4 недель) значительных отличий не выявлялось, однако применение антацидов было реже в группе пациентов, принимавших лансопразол.

Неблагоприятные реакции. Общие для всех ингибиторов протонной помпы неблагоприятные реакции включают головную боль, диарею, тошноту, сыпь и запоры, с частотой 1-3% [4,12,92,100,101]. Также наблюдается незначительное увеличение уровней аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). В большинстве работ частота неблагоприятных реакций не превышает 1-2%, не выявляется также различий между отдельными ингибиторами протонной помпы.

Серьезные неблагоприятные реакции не свойственны ингибиторам протонной помпы, однако имеются сообщения о возникновении гепатита при применении лансопразола и омепразола, а также интерстициального нефрита, ассоциированного с омепразолом [102-104]. Нарушение зрения отмечено при использовании больших доз омепразола парентерально, а также при пероральном применении пантопразола [105]. Однако прочность связи нарушений зрения при применении омепразола в настоящее время обсуждается, и такое отличие препарата от других ингибиторов протонной помпы может объясняться более широким его использованием.

[106]. Одно из когортных исследований потерпело неудачу в попытке показать связь зрительных расстройств с применением омепразола или других ингибиторов протонной помпы [107].

В связи с сильной антисекреторной активностью препаратов при их применении происходит увеличение концентрации сывороточного гастрина в 2-4 раза [10,108]. Степень возрастания одинакова для всех препаратов в стандартных дозах, хотя в одном из исследований выброс гастрина был больше при применении пантопразола, чем омепразола, а в другом — больше у лансопразола, чем у омепразола через 5 и 10 минут после приема пищи [54,61,108]. Потенциально возможные отдаленные последствия длительной гипергастринемии являются предметом обсуждения [109-110]. Так, у некоторых пациентов омепразол применялся в течение 11 лет, однако и сейчас существует определенная настороженность в отношении применения ингибиторов протонной помпы в течение очень длительных сроков.

Заключение. Ингибиторы протонной помпы обладают сходным механизмом действия, однако рабепразол и пантопризол более селективны в отношении участка цистеина 813/822 протонной помпы. Рабепразол быстро превращается в активный сульфенамид и быстрее, чем другие препараты, диссоциирует из H^+/K^+ АТФазы, что приводит к более быстрому подавлению кислоты. Все ингибиторы протонной помпы обладают коротким периодом полувыведения и хорошей биодоступностью при пероральном применении. Биодоступность омепразола увеличивается при повторных приемах.

Все ингибиторы протонной помпы метаболизируются с участием CYP 2C19 и 3A4. Пантопризол имеет меньшее сродство к ферментам P450 и также метаболизируется сульфотрансферазой. Для пантопразола не отмечено

явных лекарственных взаимодействий. Омепразол и лансопризол могут индуцировать CYP 1A1 и 1A2, омепразол может подавлять CYP 2C19, приводя к некоторым лекарственным взаимодействиям. Абсорбция ряда препаратов изменяется при изменении желудочной pH. Ослабление функций печени и пожилой возраст приводят к снижению клиренса препаратов, однако снижение функции почек практически не влияет на указанный параметр.

При сравнении омепразола и лансопразола, омепразола и пантопразола не выявлено различий по силе действия между препаратами. В других исследованиях омепразол в дозе 30 мг сильнее подавляет секрецию, чем пантопризол в дозе 40 мг, а рабепразол активнее омепразола. У рабепразола скорость развития эффекта выше, чем у других препаратов.

В большинстве исследований не показано различий при применении препаратов в стандартных дозах для лечения рефлюкс-эзофагита, язвы двенадцатиперстной кишки. Ряд исследований показал более быстрое развитие эффекта в лечении язвы желудка при применении препаратов в дозах, превышающих стандартные. В дополнение, рабепразол характеризуется лучшим субъективным облегчением симптомов при лечении язвы желудка, чем омепразол в той же дозе. Степень эрадикации *H. pylori* является одинаковой при применении разных ингибиторов протонной помпы в составе тройной терапии.

В результате приведенных исследований очевидно, что применение рабепразола предпочтительнее других ингибиторов протонной помпы, т.к. он оказывает наиболее быстрый и стойкий антисекреторный эффект, что приводит к быстрому купированию клинической симптоматики (в первые сутки) и установлению оптимального для излечения уровня pH.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sciehs C., Shin J.M., Briving C., et al. The pharmacology of the gastric acid pump: the H^+/K^+ ATPase, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35: 277-305.
2. Huber R., Kohl B. Sciehs C.; et al. Review article: the continuing development of proton pump inhibitors with particular reference to pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 363-78.
3. Sachs G., Shin J.M., Besancon M. et al. The continuing development of gastric acid pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7(Suppl. 1): 4-12.
4. Prakash A., Faulds D. Rabeprazole. *Drugs* 1998; 55: 261-7.
5. Williams M.P., Sercombe J., Hamilton M.I., et al. A placebo-controlled trial of the effects of 8 days of dosing with rabeprazole versus omeprazole on 24-h intragastric acidity and plasma gastrin concentrations in young healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1079-89.
6. Parsons M.E. Pantoprazole, a new proton-pump inhibitor, has a precise and predictable profile of activity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8 (Suppl. 1): S15-20.
7. Andersson T., Andren K., Cederberg C., et al. Pharmacokinetics and bioavailability of omeprazole after single and repeated oral administration in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29: 557-63.
8. Delhotal-Landes B., Petite J.P., Flouvat B. Clinical pharmacokinetics of lansoprazole. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28: 458-70.
9. Besancon M., Simon A., Sachs G., et al. Sites of reaction of the gastric H^+/K^+ -ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem* 1997; 272: 22 438-46. K)
10. Tolman K.G., Sanders S.W., Buchi K.N., et al. The effects of oral doses of lansoprazole and omeprazole on gastric pH. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24:65-70.
11. Huber R., Hartmann M., Bliesath H., et al. Pharmacokinetics of pantoprazole in man. *Int J Clin Pharmacol Therapeut* 1996; 34:185-94.
12. Spencer C.M., Faulds D. Lansoprazole. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. *Drugs* 1994; 48:404-30.

13. Gerloff J., Mignot A., Barth H., et al. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of lansoprazole. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 293-7.
14. Reill L., Erhardt F., Heinzerling H., et al. Dose-response of pantoprazole 20, 40 and 80 mg on 24-hour intragastric pH, serum pantoprazole and serum gastrin in man. *Gastroenterology* 1994; 106 (Suppl.): A165 (Abstract).
15. Benet LZ, Zech K. Pharmacokinetics—a relevant factor for the choice of a drug? *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8 (Suppl. 1): 25-32.
16. Blum R.A. Lansoprazole and omeprazole in the treatment of acid peptic disorders. *Am J Health-Syst Pharm* 1996; 53: 1401-15.
17. Brummer R-J.M., Geerling B.J. Stockbrugger R.W. Initial and chronic gastric acid inhibition by lansoprazole and omeprazole in relation to meal administration. *Dig Dis Sci* 1997; 42:2132-7.
18. Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. Focus on omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 9-28.
19. Steinijans V.W., Huber R., Hartmann M., et al. Lack of pantoprazole drug interactions in man: an updated review. *Int J Clin Pharmacol Therapeut* 1996; 34(Suppl. 1): S31-50.
20. Delhotal-Landes B., Flouvat B., Duchier J., et al. Pharmacokinetics of lansoprazole in patients with renal or liver disease of varying severity. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;45: 367-71.
21. Naesdal J., Andersson T., Bodemar G., et al. Pharmacokinetics of [¹⁴C] omeprazole in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40: 344-51.
22. Lins R.L., De Clercq I., Hartmann M. et al. Pharmacokinetics of the proton pump inhibitor pantoprazole in patients with severe renal impairment. *Gastroenterology* 1994; 106: A 126 (Abstract).
23. Danz-Nceff H., Brunner G. Comparative kinetic studies with the three proton pump inhibitors omeprazole, lansoprazole and pantoprazole in patients with complete liver cirrhosis. *Gastroenterology* 1996;110: A90 (Abstract).
24. Hoyumpa A.M., Trevino-Alanis H., Grimes I. et al. Rabeprazole: pharmacokinetics in patients with stable, compensated cirrhosis. *Clin Ther* 1999; 21: 691-701.
25. Flouvat B., Delhotal-Landes B., Cournot A. et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of lansoprazole in elderly subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36: 467-9.
26. Breuel H.P., Hartmann M., Bondy S., et al. Pantoprazole in the elderly: no dose-adjustment. *Gut* 1994; 35(Suppl. 4): A77 (Abstract).
27. Andersson T., Regardh C-G., Dahl-Puustinen M.L. Slow omeprazole metabolisers are also poor S-mephenytoin hydroxylators. *Ther Drug Monit* 1990; 12: 415-6.
28. Sohn M.D., Kwon J-T. Kirn H-K. Influence of S-mephenytoin phenotype on the lansoprazole metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59: 137(Abstract).
29. Tucker G.T. The interaction of proton pump inhibitors with cytochromes P450. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8 (Suppl. 1): 33-8.
30. Unge P., Andersson T. Drug interactions with proton pump inhibitors. *Drug Safety* 1997; 16: 171-9.
31. Meyer U.A. Interaction of proton pump inhibitors with cytochrome P450: consequences for drug interactions. *Yale J Biol Med* 1996; 69: 203-9.
32. Andersson T., Miners J.O., Veronese M.E., et al. Identification of human liver cytochrome P450 isoforms mediating omeprazole metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36: 521-30.
33. Curi-Pedrosa R., Pichard L., Bonlils C., et al. Major implication of cytochrome P4503A4 in the oxidative metabolism of the antiseecretory drugs omeprazole and lansoprazole in human liver microsomes and hepatocytes. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36: 156P.
34. Kromer S., Postius R., Riedel W.A., et al. BY 1023/SK & F 96022 INN pantoprazole, a novel gastric proton pump inhibitor, potentially inhibits acid secretion but lacks relevant cytochrome P450 interactions. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 254:129-35.
35. Simon W.A., Budingen C., Eahr S., et al. The H⁺/K⁺-ATPase inhibitor pantoprazole (BYI 023/SK & F96022) interacts less with cytochrome P450 than omeprazole and lansoprazole. *Biochem Pharmacol* 1991; 42: 347-55.
36. Meyer U.A. Metabolic interactions of the proton-pump inhibitors lansoprazole, omeprazole and pantoprazole with other drugs. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8(Suppl. 1): S21-5.
37. Kokufu T., Ihara N., Sugioka N., et al. Effects of lansoprazole on pharmacokinetics and metabolism of theophylline. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48: 391-5.
38. Granneman G., Winters E.P. Locke C.S., et al. Lack of effect of concomitant lansoprazole on steady-state theophylline pharmacokinetics. *Gastroenterology* 1991;100: A75 (Abstract).
39. Rost K.L., Roots I. Accelerated caffeine metabolism after omeprazole treatment is indicated by urinary metabolite ratios: coincidence with plasma clearance and breath test. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 402-11.
40. Rizzo N., Padoin C., Palombo S., et al. Omeprazole and lansoprazole are not inducers of cytochrome P4501A2 under conventional therapeutic conditions. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 49: 491-5.
41. Rost K.L., Brosicke H., Brockmoller J., et al. Increase of cytochrome P4501A2 activity by omeprazole: evidence by the ¹³C-[N-3-methyl]-caffeine breath test in poor and extensive metabolizers of S-mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52:170-80.
42. Andersson T., Bergstrand R., Cederberg C., et al. Omeprazole treatment does not affect the metabolism of caffeine. *Gastroenterology* 1991;101: 943-7.
43. Humphries T.J., Nardi R.V., Spera A.C., et al. Coadministration of rabeprazole sodium (E3810) does not effect the pharmacokinetics of anhydrous theophylline or warfarin. *Gastroenterology* 1996; 110: A138 (Abstract).
44. Gugler R., Jensen J.C. Omeprazole inhibits oxidative drug metabolism. Studies with diazepam and phenytoin in vivo and 7-ethoxycoumarin in vitro. *Gastroenterology* 1985; 89: 1235-41.
45. Prichard P.J., Walt R.P. Kitchingman G.K., et al. Oral phenytoin pharmacokinetics during omeprazole therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24: 543-5.
46. Lefebvre R.A., Flouvat B., Karolcic-Tamisier S., et al. Influence of lansoprazole treatment on diazepam plasma concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 458-63.
47. Steinijans V.W., Huber R., Hartmann M. et al. Lack of pantoprazole drug interactions in man. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32: 385-99.

48. Gugler R., Hartmann M., Rudi J., et al. Lack of interaction of pantoprazole and diazepam in man. *Gastroenterology* 1992; 102: A77 (Abstract).
49. Humphries T.J., Spera A.C., Laurent A.L., et al. Rabeprazole sodium (E3810), 20 mg daily does not affect the pharmacokinetics of phenytoin sodium in normal volunteers. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1914 (Abstract).
50. Oosterhuis B., Jonkman J.H.G., Andersson T., et al. Minor effect of multiple dose omeprazole on the pharmacokinetics of digoxin after a single oral dose. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 569-72.
51. Humphries T.J., Spera A.C., Laurent A.L., et al. Coadministration of rabeprazole sodium (E3810) and digoxin results in a predictable interaction. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1914 (Abstract).
52. Humphries T.J., Nardi R.V., Spera A.C., et al. Coadministration of rabeprazole sodium (E3810) and ketoconazole results in a predictable interaction with ketoconazole. *Gastroenterology* 1996; 110: A138 (Abstract).
53. Bell N.J.V., Burget D., Howden C.W. et al. Appropriate acid suppression for the management of gastroesophageal reflux disease. *Digestion* 1992; 51 (Suppl. 1): 59-67.
54. Bruley Des Varannes S., Levy P., Lartigue S., et al. Comparison of lansoprazole with omeprazole on 24-hour intragastric pH, acid secretion and serum gastrin in healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8: 309-14.
55. Blum R.A., Shi H., Karol M.D., et al. The comparative effects of lansoprazole, omeprazole and ranitidine in suppressing gastric acid secretion. *Clin Ther* 1997; 19: 1013-23.
56. Verdu E.P., Fraser R., Armstrong D., et al. Effects of omeprazole and lansoprazole on 24-hour intragastric pH in *Helicobacter pylori*-positive volunteers. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 1065-9.
57. Geus W.P., Mulder P.G., Nicolai J.J. et al. Acid-inhibitory effects of omeprazole and lansoprazole in *Helicobacter pylori*-negative healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 329-35.
58. Seennsalu R., Iwarzon M., Janczewska I., et al. Dose-response comparison of lansoprazole and omeprazole on 24-hour gastric acidity and plasma gastrin in healthy volunteers. *Gastroenterology* 1995; 108: A215 (Abstract).
59. Timmer W., Ripke H., Kleist P., et al. Effect of four lansoprazole dose levels and one dosage regimen of omeprazole on 24-hour intragastric pH in healthy subjects. *Meth Find Exp Clin Pharmacol* 1995; 17: 489-95.
60. Brunner G., Uanz-Nceff H., Athmann N. et al. Comparison of pantoprazole (40 mg SID) versus omeprazole (40 mg SIU) on intragastric pH and serum gastrin in healthy volunteers. *Can J Gastroenterol* 1997; 11 (Suppl. A): S2.
61. Koop H., Kuly S., Plug M., et al. Comparison of 24-h intragastric pH and 24-h gastrin profiles during therapy with the proton pump inhibitors pantoprazole and omeprazole. *Gut* 1994; 35 (Suppl. 4): A79 (Abstract).
62. Hartmann M., Theiss U., Huber R., et al. Twenty-four-hour intragastric pH profiles and pharmacokinetics following single and repeated oral administration of the proton pump inhibitor pantoprazole in comparison to omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 359-66.
63. Florent C., Forestier S. Twenty-four-hour monitoring of intragastric acidity: comparison between lansoprazole 30 mg and pantoprazole 40 mg. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 195-200.
64. Scholtz H.E., Meyer B.H., Luus H.G. Comparison of the effects of lansoprazole, omeprazole and pantoprazole on 24-hour gastric pH in healthy males. *SA Med J* 1995; 85: 915 (Abstract).
65. Vcev A., Stimac D., Vceva A., et al. Lansoprazole versus omeprazole in the treatment of reflux esophagitis. *Acta Med Croatica* 1997; 51: 171-4.
66. Castell D.O., Richter J.E., Robinson M., et al. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1749-57.
67. Corallo J., Vicari F., Eorestier S., et al. Lansoprazole in acute treatment of reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1993; 104: A58 (Abstract).
68. Hatlebakk J.G., Berstad A., Carling L. et al. Lansoprazole versus omeprazole in short-term treatment of reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 224-8.
69. Mee A.S., Rowley J.L., the Lansoprazole Clinical Research Group. Rapid symptom relief in reflux oesophagitis: a comparison of lansoprazole and omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 757-63.
70. Cordova-Villabos J.A., Ramirez-Barba E.J., Ramirez-Covarru-bias J.C. Reflux esophagitis: a comparative study of lansoprazole and omeprazole as short-term therapy. Preliminary report. *Revista Gastroenterol Mexico* 1996; 61: 306-9.
71. Sekiguchi T., Horikoshi T., Nishioka T. et al. Clinical effect of proton pump inhibitors on oesophagitis [in Japanese]. *Nipp Rinsho* 1992; 50: 131-7.
72. Mulder C.J., Dekker W., Gerretsen M. Lansoprazole 30 mg versus omeprazole 40 mg in the treatment of reflux oesophagitis grade II, III and IVa (a Dutch multicenter trial). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1101-6.
73. Corinaldesi R., Valentini M., Belaiche J., et al. Pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a European multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 667-71.
74. Hotz J., Gangi A., Heinzerling H., Pantoprazole vs omeprazole in acute reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1996; 110: A136 (Abstract).
75. Mossner J., Holscher A.H., Herz R., et al. A double-blind study of pantoprazole and omeprazole in the treatment of reflux oesophagitis: a multicenter trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 321-6.
76. Dekkers C.P.M., Beker J.A., Thjodleifsson B., et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 49-57.
77. Carling L., Axelsson C.K., Forsell H., et al. Lansoprazole and omeprazole in the prevention of relapse of reflux oesophagitis: a long-term comparative study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 985-90.
78. Jaspersen D., Diehl K.L., Schoepner H., et al. A comparison of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole in maintenance treatment of severe reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 49-52.
79. Florent C., Audigier J.C., Boyer J. et al. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of gastric ulcer: a multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 1135-9.
80. Witzel L., Gutz H., Huttemann W., et al. Pantoprazole versus omeprazole in the treatment of acute gastric ulcers. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 19-24.
81. Dekkers C.P.M., Beker J.A., Thjodleifsson B., et al. Comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of gastric ulcer—a European multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 789-95.
82. Chang F-Y., Chiang C-Y., Tarn T-N., et al. Comparison of lansoprazole and omeprazole in the short-term management of duodenal ulcers in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 595-601.

83. Dobrilla G., Piazza L., Fiocca R. Lansoprazole versus omeprazole for duodenal ulcer healing and prevention of relapse: a randomized, multicenter, double-masked trial. *Clin Ther* 1999; 21:1321-32.
84. Ekstrom P., Carling L., Unger P., et al. Lansoprazole versus omeprazole in active duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:210-5.
85. Petite J-P., Slama J-L., Licht H., et al. Comparison of lansoprazole (30 mg) and omeprazole (20 mg) in the treatment of duodenal ulcer. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17: 334-40.
86. Louw J.A., van Rensburg C., Simjee A.E., et al. Lansoprazole versus omeprazole in duodenal ulcer healing. *Safr Med J* 1993; 83: 777.
87. Beker J.A., Porro G.B., Bigard M-A. et al. Double-blind comparison of pantoprazole and omeprazole for the treatment of acute duodenal ulcer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 407-10.
88. Rehner M., Rohner H.G., Schepp W. Comparison of pantoprazole versus omeprazole in the treatment of acute duodenal ulceration—a multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:411-6.
89. Italian Group for the Study of Pantoprazole. Efficacy and tolerability of pantoprazole vs. omeprazole in the treatment of duodenal ulcer. *Argoment Gastroenterol Clin* 1994; 7: 271-5.
90. Dekkers C.P.M., Beker J.A., Thjodleifsson B., et al. Comparison of rabeprazole 20 mg versus omeprazole 20 mg in the treatment of active duodenal ulcer: a European multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 179-86.
91. Dattilo M., Figura N. Helicobacter pylori infection, chronic gastritis, and proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* 1998; 27(Suppl. 1): S163-9.
92. Langtry H.D., Wilde M.I. Lansoprazole. An update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of acid-related disorders. *Drugs* 1997; 54: 473-500.
93. Pipkin G.A., Williamson R., Wood J.R. One-week clarithromycin triple therapy regimens for eradication of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 823-37.
94. Mullhaupt B., Fluckiger T., Frohli P., et al. One week low dose triple therapies with lansoprazole or omeprazole are equally effective for H pylori eradication and ulcer healing. *Gastroenterology* 1996; 110: A202 (Abstract).
95. Spinzi G.C., Bierti L., Bortoli A., et al. Comparison of omeprazole and lansoprazole in short-term triple therapy for Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12:433-S.
96. Catalano F., Privitera U., Branciforte G. et al. Omeprazole vs. two different doses of lansoprazole in triple therapy on H. pylori positive duodenal ulcer. *Gut* 1996; 39(Suppl. 2): A32(Abstract).
97. Rinaldi V., Zullo A., De Francesco V. et al. Helicobacter pylori eradication with proton pump inhibitor-based triple therapies and re-treatment with ranitidine bismuth citrate-based triple therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 163-8.
98. Miwa H., Ohkura R., Murai T., et al. Impact of rabeprazole, a new proton pump inhibitor, in triple therapy for Helicobacter pylori infection—comparison with omeprazole and lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 741-6.
99. Jones R., Crouch S.L. Low-dose lansoprazole provides greater relief of heartburn and epigastric pain than low-dose omeprazole in patients with acid-related dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 413-9.
100. Wilde M.I., McTavish D. Omeprazole. An update on its pharmacology and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs* 1994;48:91-132.
101. Fitton A., Wiseman L. Pantoprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs* 1996; 51: 460-82.
102. Koury S.I., Stone C.K., La Charite D.D. Omeprazole and the development of acute hepatitis. *Eur J Emerg Med* 1998; 5: 467-9.
103. Viana de Miguel C., Alvarez Garcia M., Sanchez Sanchez A. et al. Lansoprazole-induced hepatitis [in Spanish]. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 599.
104. Yip D., Kovac S., Jardine M. et al. Omeprazole-induced interstitial nephritis. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 450-2.
105. Schonholzer P.S., Werner B. Ocular damage associated with proton pump inhibitors. *Br Med J* 1997; 314: 1805.
106. Lessell S. Omeprazole and ocular damage. Concerns on safety of drug are unwarranted. *Br Med J* 1998; 316: 67.
107. Garcia Rodriguez L.A., Mannino S., Wallander M.A. et al. A cohort study of the ocular safety of anti-ulcer drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 213-6.
108. Londong W. Effect of pantoprazole on 24-h intragastric pH and serum gastrin in humans. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8 (Suppl. 1): 39-46.
109. Yeomans N.D., Dent J. Personal review: alarmism or legitimate concerns about long-term suppression of gastric acid secretion? *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 267-271.
110. Waldum H.L., Brenna E. Personal review: is profound acid inhibition safe? *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 15-22.
111. Yasuda S., Ohnishi A., Ogawa T., et al. Pharmacokinetic properties of E3810, a new proton pump inhibitor, in healthy male volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32: 466-73.
112. Zomorodi K., Houston J.B. Diazepam-omeprazole inhibition interaction: an in vitro investigation using human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 157-62.
113. Dammann H.G., Fuchs W., Richter G., et al. Lansoprazole versus omeprazole: influence on meal-stimulated gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 359-64.
114. Humphries T.J., Keane W.F., Peter J.V. et al. Rabeprazole: safety, tolerance and pharmacokinetics in patients with renal dysfunction // *Am. J. Gastroenterol.* - 1998. - Vol.93 - P. 1638.
115. Fujiyama K. et al. MIC90 rabeprazole vs. omeprazole against Helicobacter pylori // *Amer. J. Gastroenterol.* - 1994 - Vol. 89. - P. 1371. Abstract
116. Miwa H., Ohkura R., Murai T. et al. Impact of rabeprazole, a new proton pump inhibitor, in triple therapy for Helicobacter pylori infection – comparison with omeprazole and lansoprazole. // *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1999 – 13 (6) – P. 741-746.
117. Thjodleifsson B., Beker J., Dekkers C. et al. Rabeprazole versus omeprazole in preventing relapse of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease: a double-blind multicenter, European trial. *The Europe*.

Эффективность и безопасность толперизона гидрохлорида в лечении синдрома болезненного рефлекторного мышечного спазма

Р.С. Мусин

Кафедра неврологии МГМСУ, Москва

В проспективном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании проводилась оценка эффективности и безопасности применения толперизона гидрохлорида (Mydocalm®) в лечении рефлекторного мышечного спазма с болевым синдромом [34]. Исследование проходило в восьми реабилитационных центрах. В него было включено 138 пациентов в возрасте от 20 до 75 лет с болевым синдромом вследствие рефлекторного мышечного спазма, связанного с заболеванием позвоночника или проксимальных суставов. Пациенты были рандомизированы перед прохождением трехнедельного курса терапии толперизоном гидрохлоридом в дозе 300 мг или плацебо. Обе группы испытуемых также проходили программу традиционно применяемого восстановительного лечения в течение 21 дня. Установлено, что толперизон гидрохлорид значительно превосходил плацебо. Величина болевого порога как первичного параметра, по которому оценивалась терапия, существенно увеличивалась в процессе лечения толперизоном гидрохлоридом ($p = 0,03$, анализ валидных случаев) в сравнении с результатами, полученными при применении плацебо. Полная оценка эффективности самими пациентами также продемонстрировала существенные различия в пользу толперизона гидрохлорида. Наилучшие результаты были получены у пациентов в возрасте 40 – 60 лет с анамнезом заболевания менее одного года, с проведением сопутствующей физиотерапии. Оценка данных безопасности биохимических и гематологических лабораторных параметров, не выявила каких-либо различий между толперизоном гидрохлоридом и плацебо. Таким образом, толперизон эффективен и безопасен (без неблагоприятных реакций, типичных для других центральных миорелаксантов) для терапии больных с синдромом болезненного рефлекторного мышечного спазма.

Миофасциальные болевые синдромы, включающие мышечный спазм, широко распространены в общей популяции [6]. Мышечный спазм обычно сопровождает дегенеративные или воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата и характеризуется болезненными длительными непроизвольными сокращениями скелетной мускулатуры, которые обычно и не могут быть полностью устранены усилием воли [8]. Следовательно, мышечный спазм – одно из наиболее важных показаний для использования миотонолитиков – препаратов, снижающих мышечный тонус. Однако большинство миорелаксантов с центральной активностью обладает существенными побочными действиями – такими, как седативный эффект, симптомы нарушения сознания, головокружение, ухудшение координации, слабость, синдром отмены или антихолинергические неблагоприятные реакции [13, 17, 21, 26]. Эти частые неблагоприятные реакции снижают комплаентность, эффективность совместно проводимой физиотерапии и нарушают работоспособность пациентов.

Толперизон гидрохлорид (Мидокалм®) применяется в клинической практике уже более 40 лет. С течением времени среди показаний к его применению на первый план выдвигается лечение заболеваний опорно-двигательного аппарата. Толперизон гидрохлорид отличается от других миорелаксантов по фармакологическим свойствам, вызывая мышечное расслабление без сопутствующего седативного эффекта или симптомов отме-

ны. В одном из наблюдений проводилась оценка переносимости толперизона гидрохлорида у 5130 пациентов с болевым синдромом при различных дегенеративных и воспалительных заболеваниях позвоночника (R.Kohne-Voland, 1999). Неблагоприятные реакции за время лечения (в среднем 23,8 дня) были зарегистрированы только у 134 пациентов (2,6%).

В соответствии с химической структурой третичный амин арила-толперизона гидрохлорид имеет лидокаиноподобную активность и оказывает в отношении нейронов мембраностабилизирующее действие, как показано в экспериментах на изолированных нервах, в том числе *n.ischiadicus* [23]. Предполагается, что у лидокаина и толперизона гидрохлорида одинаковые места связывания с белковыми рецепторами [29].

Толперизон гидрохлорид дозозависимо блокирует моно- и полисинаптические рефлексы на уровне спинного мозга [9, 12, 20], а также эффективно устраняет вызванную экспериментально (на уровне ретикулярной формации) ригидность мышц [20, 22].

В ряде клинических исследований отмечено эффективное действие толперизона гидрохлорида на выраженность синдрома болезненного мышечного спазма, связанного с патологией позвоночника или проксимальных суставов [15]. В сравнительных исследованиях толперизон гидрохлорид продемонстрировал преимущество над плацебо и повышение эффективности лечения при добавлении к стандартной терапии. В открытом контроли-

руемом последовательном исследовании с недельным плацебоподготовительным периодом, а затем трехнедельным периодом активной фармакотерапии, толперизона гидрохлорид в дозе 300 мг уменьшал паравертебральные мышечные спазмы у 19 из 21 пациента по сравнению лишь с 5 пациентами на фоне приема плацебо [1]. В открытом контролируемом исследовании у 74 пациентов с ревматоидным артритом толперизона гидрохлорид в рамках комбинированной терапии позволял снижать дозировки одновременно применяемых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), при существенном увеличении эффекта от лечения [24]. Этот результат был подтвержден 2 годами позже [10] в исследовании со сходным дизайном у 57 пациентов, страдающих ревматоидными заболеваниями с вторичными мышечными спазмами. Тем же автором исследовано 129 амбулаторных пациентов с различными ревматическими заболеваниями: 66 получали только НПВС и физиотерапию, 67 - помимо указанного лечения принимали толперизона гидрохлорид в дозе 450 мг в сутки. Индекс боли и индекс движения - два основных оценочных параметра - улучшились на 20 и 30% соответственно у пациентов, получавших комплексную терапию [33]. В следующем открытом контролируемом исследовании у 53 пациентов при стандартной противоревматической терапии НПВС сохранялись такие ревматические симптомы, как утренняя скованность и мышечный гипертонус. Выраженность данных расстройств значительно уменьшилась у всех 53 пациентов при введении в лечение толперизона гидрохлорида [28]. В открытом сравнительном исследовании у 94 пациентов с паравертебральными мышечными спазмами было доказано, что толперизона гидрохлорид, назначенный в дополнение к физиотерапии, сокращал срок лечения, требуемый для достижения облегчения боли и мышечных спазмов, по сравнению с применением только физиотерапии [14]. О способности толперизона гидрохлорида повышать эффективность физиотерапии ранее сообщалось Bobko [2], проводившем открытое плацебо-контролируемое исследование с 314 пациентами (главным образом с ночными мышечными спазмами *m.gastrocnemius*, различными по происхождению).

Два сходных по дизайну исследования проводились в Армении и Грузии: 150 пациентов с вертеброгенным корешковым синдромом [31] и 60 пациентов с ревматоидным артритом [32] получали отдельно миодкалм и доналгин (нифлумовая кислота - препарат из группы НПВС) на фоне традиционно применяемой базисной терапии, а также комбинацию этих препаратов. Лучшие результаты были получены в подгруппах, получавших комбинированное лечение с миодкалмом в дозах не ниже среднетерапевтических. Достоверно снижались лабораторные показатели активности воспалительного процесса, субъективно улучшалось самочувствие.

Имеется положительный опыт применения толперизона гидрохлорида при цервикальных и люмбальных болях у женщин в постменопаузе [30].

Однако, с позиций исследователя, эффективность до

сих пор оценивалась в значительной степени субъективно. Ниже подробно рассматривается двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование с использованием инструментального метода для объективизации оценки. Данное исследование было проведено для доказательства эффективности и безопасности толперизона гидрохлорида при синдроме болезненного рефлекторного мышечного спазма.

Методы. Проводилось проспективное, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование у 138 пациентов, в возрасте от 18 до 75 лет, в восьми центрах восстановительной терапии [34]. У пациентов, участвовавших в исследовании, исходно отмечались болезненные мышечные спазмы, связанные с патологией позвоночника или проксимальных суставов. Наличие мышечных спазмов верифицировалось пальпаторно как ведущим исследователем, так и участвующим в лечении физиотерапевтом. В качестве основных признаков мышечных спазмов должны были присутствовать произвольные мышечные сокращения и местная болезненность при пальпации. Болевой порог давления как количественный параметр болезненности мышц должен был быть ≤ 2 кг/см² (что касается максимальной боли, связанной с повышенным мышечным напряжением) и ≤ 4 кг/см² как среднее значение в 16 стандартных миофасциальных точках давления [25]. Каждый пациент должен был дать информированное письменное согласие перед началом исследования.

Пациенты с острыми воспалительными заболеваниями, которым требовалась специфическая лекарственная терапия, с анкилозом, с миастенией, серьезными сопутствующими соматическими или психическими расстройствами, были исключены согласно протоколу. Другими критериями исключения являлись гиперчувствительность к толперизону гидрохлориду или лидокаину, диабетическая нейропатия, сопутствующее лечение глюкокортикоидами, бензодиазепинами, другими снижающими мышечный тонус препаратами, а также средствами, возможно, влияющими на цель исследования. Прием НПВС разрешали при условии, что никаких изменений в их применении не произошло в течение последних 4 недель. Женщины репродуктивного возраста, не применяющие надежную контрацепцию, беременные или кормящие грудью, также исключались из исследования.

Перед началом исследования пациенты были рандомизированы. Каждый получал три раза в день по 2 таблетки (3 x 100 мг) толперизона гидрохлорида или соответствующее число таблеток плацебо, идентичных по форме, запаху и цвету, в течение 21 дня. Разрешалось дополнительное проведение физиотерапии. Была сделана попытка, насколько это возможно, стандартизировать физиотерапию в течение первых 10 дней исследования у каждого пациента. Любое сопутствующее лечение или физиотерапия вносились в индивидуальную регистрационную карту. Должна была быть обеспечена комплаентность лечения, дозирование проверялось путем подсчета таблеток.

Первичным целевым параметром было определяемое в течение первых 10 дней лечения изменение показателя болевой порога давления, измеренного с помощью соответствующего прибора - Pressure Tolerance Meter (Pain Diagnostics & Thermography, GB), масштабируемого по максимуму - 11 кг/см² [25]. Как было выявлено ранее, данный метод, показавший явные преимущества перед мануальной пальпацией, эффективен в клинической практике для анализа глубокой болезненности мышц - ключевого признака мышечного спазма [7]. Ручная пальпация, хотя и обнаруживает мышечные спазмы, имеет недостаток - плохую воспроизводимость [18, 19]. Болевой порог давления демонстрирует существенную корреляцию с данными пальпации, при этом обнаруживая большую надежность (внутренний критерий надежности $r = 0,79 - 0,94$) [19] для диагностики и контроля таких миофасциальных болевых синдромов, как мышечные спазмы [5].

Мышечный спазм может, особенно существуя в течение достаточно продолжительного времени, вовлекать соседние мышцы, а также затрагивать отдаленные участки мускулатуры, имеющие ту же сегментарную или мультисегментарную иннервацию, или же взаимосвязанные в пределах динамической функциональной системы, образованной с участием позвоночника или проксимальных суставов [27]. Для того чтобы обеспечить надежную основу оценки эффективности системно действующего миорелаксанта, следовало установить несколько потенциальных точек для патофизиологических изменений. Исследовались в общей сложности 16 симметричных стандартных миофасциальных точек давления (рис. 1) согласно методу Pratzel и др. [25]. Они должны были проверяться исследователем при каждом посещении, помимо определения порога давления для оценки максимума боли вследствие мышечного спазма. Для оценки эффективности были рассчитаны значения болевой порога давления в течение первых 10 дней терапии, чтобы отразить все изменения в соответствующие периоды времени, посредством следующей формулы:

$$S = 1/2 [(D4 - D1) + (D7 - D1) + (D10 - D1)] + 1/2 [(P4 - P1) + (P7 - P1) + (P10 - P1)],$$

где D1,4,7,10 и P1,4,7,10 - средние значения болевой порога давления всех 16 стандартных точек (D), и порог давления в точке максимальной боли (P) в первый день курса (до начала терапии), 4-й, 7-й и 10-й день соответственно. Сумма - интегральное значение, описывающее динамику изменений болевой порога среднего давления и порог давления в точке максимальной боли. Этот стандартизированный показатель изменения всесторонне учитывает оценку результатов лечения, так как принимает во внимание профиль эффекта времени, а также изменения в первично пораженной области и в патофизиологически зависимых областях. Поскольку область максимальной боли особенно беспокоит пациента, изменения болевой порога давления в этой точке

определяются как наиболее важные по сравнению с любыми другими из 16 измеренных и составляют до 50 % общего показателя.

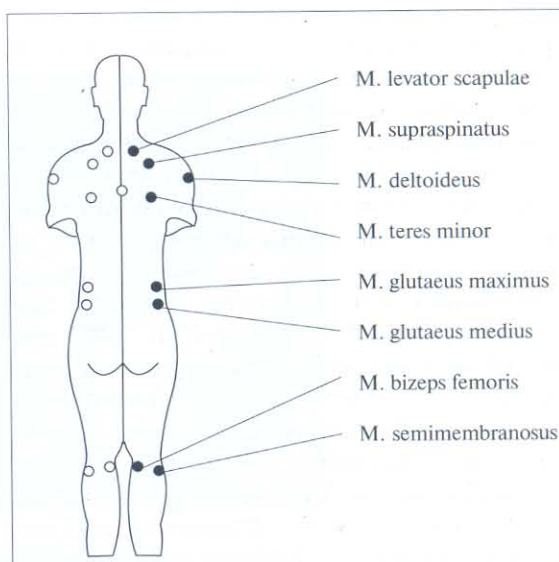


Рис. 1.
16 стандартных миофасциальных точек для оценки болевой порога.

Болевые пороги давления и ряд вторичных целевых параметров (CGI - Clinical Global Impressions Scale - субъективная оценка признаков, включая степень ограничения подвижности, результаты мануальной пальпации в области, пораженной мышечным спазмом и основным патологическим процессом) были оценены до начала терапии и после 4-го, 7-го, 10-го и 21-го дня лечения. CGI состоит из трех пунктов: тяжести болезни, динамики процесса излечения, индекса эффективности, которые оценивались исследователем с помощью стандартизированного опросника [4].

Для субъективной оценки признаков пациенты должны были ежедневно делать записи об интенсивности боли, ограничении подвижности и ригидности мышц по четырем градациям выраженности симптомов (нет, небольшая, умеренная, тяжелая). При каждом посещении физиотерапевт измерял подвижность суставов пораженной области в градусах движения. Кроме того, ограничение подвижности, также как напряжение мышц, в наиболее пораженной области оценивалось исследователем по степени выраженности (нет, небольшая, умеренная, тяжелая). В конце исследования и пациент, и врач должны были дать полную оценку эффективности и переносимости изучаемого препарата. Исследователь был информирован о результатах измерения болевых порогов давления, поэтому мог принимать это во внимание при оценке эффективности. Однако из-за большого количества отдельных измерений значения болевой порога давления не могли существенно влиять на оценку, а глав-

ной особенностью оценки эффективности врачом скорее было общее впечатление о состоянии пациента. Неблагоприятные реакции должны были постоянно протоколироваться в течение исследования.

Перед началом терапии и после 21 дня лечения было выполнено полное клиническое и лабораторное обследование. Стандартный клинический скрининг включал медицинский анамнез, клиническое обследование, измерение веса тела, роста, стандартную ЭКГ (12 отведений), измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений после 5-минутного отдыха в положении лежа. Стандартный лабораторный скрининг охватывал 15 биохимических и гематологических параметров крови (креатинин, моченая кислота, мочевины, глюкоза, общий билирубин, АЛТ, АСТ, γ -ГТП, ЩФ, протромбиновое время, гемоглобин, гематокрит, а также количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов), кроме того, определение девяти параметров в моче (Combur 9) и исследование осадка мочи.

Статистическая оценка была выполнена с использованием пакета программ SAS®. Статистический анализ проводился для валидных случаев, то есть для всех пациентов, которые участвовали в исследовании согласно протоколу, а также для всех включенных в исследование пациентов, то есть всех, кто получал исследуемое лекарство, по крайней мере, однажды (ITT-анализ). Для всех включенных в исследование пациентов последнее значение, зарегистрированное для каждого параметра, у выбывающих нужно было переносить в специальную графу. Эта процедура была выбрана, так как была уверенность, что исключенные по разным причинам из исследования, имели тенденцию к улучшению.

Предыдущие исследования толперизона гидрохлорида указывают, что максимальные результаты эффективности ответа организма на лечение могут ожидать с 10-го дня лечения и далее [16]. По данным Kiss и Martos [14], максимальных результатов программы восстановления следует ожидать на 15-й день лечения. Для того чтобы зафиксировать результаты лекарственного воздействия и избежать неясностей с сопутствующей разрешенной физиотерапией, 10-й день был выбран как первичная конечная точка для сравнения целевых параметров. Период между 10-м и 21-м днем исследования был определен как двойной слепой дополнительный период. Уровень значимости был определен как $p = 0,05$.

Для оценки первичного параметра эффективности выполнен Mann-Whitney-Wilcoxon U-тест. Анализы подгрупп были проведены для исследования влияния сопутствующей физиотерапии, длительности жалоб, сопутствующего приема НПВС, локализации заболевания и проводимого лечения в различных центрах. Вторичные целевые параметры эффективности в упомянутой иерархической последовательности сравнивали с помощью теста Pearson χ^2 . Исследование было рассмотрено и одобрено местными Этическими Комитетами.

Результаты

Популяция пациентов. В исследовании принимали участие 138 пациентов. Один пациент выбыл до начала лечения. Таким образом, число включенных в исследование пациентов составило 137 человек. В одном центре исследование не сопровождалось рандомизацией, поэтому центр был исключен из анализа валидных случаев.

Пациенты обеих популяций, как и группы лечения, не отличались по демографическим показателям, начальным характеристикам или анамнестическим данным. Все пациенты жаловались на болезненные мышечные спазмы, которые были верифицированы и исследователем, и физиотерапевтом во время начального клинического обследования. У некоторых пациентов были выявлены множественные локализации спазмов. Так, спазмы паравертебральных мышц были зарегистрированы 149 раз из популяции всех включенных в исследование. Из них 63 пациента имели спазмы мышц в цервикальном, 54 - в верхнем поясничном и 32 - в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, 24 жаловались на спазмы мышц в области плеча. Мышечные спазмы рассматривались главным образом как результат спондилоартроза или спондилеза ($n = 74$). Другими причинами мышечных спазмов были: мышечно-суставная дисфункция ($n = 11$), протрузия или пролапс межпозвоночного диска ($n = 9$), травма ($n = 7$) и lumbalgia statica ($n = 5$). При статистическом анализе не было каких-либо значительных различий по центрам, группам лечения и популяциям.

Так как исследование проводилось в восстановительных центрах, пациенты имели длительный анамнез мышечных спазмов и характеризовались относительной резистентностью к предшествующим терапевтическим методам. В обеих группах лечения преобладали пациенты с продолжительностью болезни более 2 лет (толперизон гидрохлорид, $n = 22$; плацебо, $n = 27$). Никаких различий между этими двумя группами в отношении предшествующего физиотерапевтического лечения или фармакотерапии не наблюдалось. 62% ($n = 86$) ранее уже получали другие виды терапии, причем 68 % из них непосредственно перед включением в исследование - без эффекта либо с умеренным улучшением.

Не было отмечено каких-либо существенных различий в сопутствующих заболеваниях или методах лечения. В течение исследования 10 пациентов в группе толперизона гидрохлорида и 9 пациентов в группе плацебо непрерывно получали НПВС.

Комплаентность лечения была превосходной. В популяции всех включенных в исследование пациентов среднее значение 117 ± 28 таблеток из 126 запланированных таблеток было принято пациентами в активной группе фармакотерапии и 115 ± 27 таблеток - пациентами в группе плацебо. В анализе валидных случаев в обеих группах пациентов и принимавших толперизон гидрохлорид, и плацебо курсовая доза лечения составляла 125 ± 4 таблетки.

Эффективность. Толперизон гидрохлорид продемон-

Таблица 1.

Типы и частота неблагоприятных реакций в течение исследования

Типы неблагоприятных реакций (НР)	Абсолютное число пациентов, получавших толперизон гидрохлорид	Абсолютное число пациентов, получавших плацебо
Обострение основного заболевания	0	2
Мышечная слабость, утомление	2	2
Мышечная боль	3	9
Головная боль	7	6
Головокружение	2	2
Сонливость, нарушение сна	1	1
Неблагоприятные реакции со стороны дыхательной системы	4	3
Неблагоприятные реакции сердечно-сосудистой системы	1	1
Жажда, сухость, горечь	2	1
Дискомфорт в эпигастрии	6	2
Диарея, запор	2	1
Неблагоприятные реакции, связанные с урогенитальной системой	1	1
Неблагоприятные кожные реакции, аллергия	3	3
ВСЕГО	21 пациент с 34 НР	23 пациента с 36 НР

стрировал значительное превосходство над плацебо, что оценивалось по динамике первичных целевых параметров после 10-го и 21-го дня лечения.

Показатель болевого порога давления в процессе лечения толперизона гидрохлоридом значительно увеличился по сравнению с наблюдавшимися в группе плацебо (все включенные в исследование пациенты: $p=0,05$ к 10-му дню, $p=0,04$ к 21-му дню; анализ валидных случаев: $p=0,03$ к 10 дню, $p=0,02$ к 21 дню - Mann-Whitney-Wilcoxon U-тест). Стратификация относительно сопутствующей физиотерапии показала, что толперизон гидрохлорид был более эффективен по сравнению с плацебо в комбинации с физиотерапевтическими методами ($p < 0,05$, Mann-Whitney-Wilcoxon U-тест). Пациенты с анамнезом жалоб менее года отвечали на терапию толперизона гидрохлоридом значительно лучше, чем пациенты с длительным анамнезом ($p < 0,05$, Mann-Whitney-Wilcoxon U-тест). Лучшие результаты были достигнуты у пациентов в возрасте 40-60 лет ($p < 0,05$, Mann-Whitney-Wilcoxon U-тест).

Не было отмечено различий, связанных с местом проведения исследования, поскольку толперизона гидрохлорид превосходил плацебо во всех центрах. Почти идентичная эффективность была зарегистрирована относительно различной локализации мышечных спазмов, с некоторой тенденцией к большему эффекту в группе пациентов с основной локализацией в верхней поясничной области.

CGI, иерархически наиболее важный вторичный целевой параметр, продемонстрировал тенденцию, подобную таковой первичного целевого параметра. Пальпаторное обследование мышечного тонуса также показало значительное улучшение в результате лечения толперизона гидрохлоридом. Что касается популяции валидных случаев после 21-го дня терапии, 15 пациентов в группе толперизона гидрохлорида имели нормальный, 28 - незначительно повышенный и 11 - умеренно повышенный мышечный тонус. В группе плацебо 9, 34 и 10 (2 пациента из группы плацебо имели значительно повы-

шенный мышечный тонус). Субъективные оценки отдельных симптомов пациентами были незначительными (тест Pearson χ^2) в дифференциации между толперизона гидрохлоридом и плацебо, поскольку большинство пациентов обеих групп не имели болевого синдрома или имели умеренную боль (толперизон гидрохлорид, $n=43$; плацебо, $n=39$), ограничение подвижности (толперизон гидрохлорид, $n=43$; плацебо, $n=41$) или имели увеличенный мышечный тонус в конце исследования (толперизон гидрохлорид, $n=43$; плацебо, $n=39$: из 56 пациентов в каждой группе лечения).

Согласно оценке врачей, в конце исследования 89,6 % популяции всех включенных в исследование (60 из 67 пациентов) и 94,6 % популяции валидных случаев (53 из 56 пациентов) отвечали на лечение толперизона гидрохлоридом. Общая оценка пациентов подтвердила, что эффективность толперизона гидрохлорида оказалась выше по отношению к плацебо в анализе валидных случаев с $p=0,02$ (тест Pearson χ^2 , ИТТ, $p=0,03$).

Безопасность. Число пациентов, сообщивших о неблагоприятных реакциях, не отличалось в обеих группах лечения.

В течение исследования отмечено 70 неблагоприятных реакций (всего 44 пациента: 34 - в группе толперизона гидрохлорида, 36 - в группе плацебо; табл. 1). Двадцать три неблагоприятных реакции (67,6 %) в группе толперизона гидрохлорида и 16 неблагоприятных реакций (44,4 %) в группе плацебо были вызваны лекарственным средством. Три реакции были, вероятно, связаны с толперизона гидрохлоридом, 14 - возможно и 6 - маловероятно.

Из-за неблагоприятных реакций 4 пациента в группе плацебо и 3 пациента в группе толперизона гидрохлорида прекратили лечение. В течение исследования были зарегистрированы две серьезных неблагоприятных реакции (один случай бронхиальной астмы и одна госпитализация из-за перелома руки) в группе плацебо, которые не были связаны с лечением. Относительно лабораторных параметров не было отмечено различий между

значениями каждого параметра и значениями до и после лечения. Толперизона гидрохлорид не влиял на показатели артериального давления и частоту сердечных сокращений.

Переносимость толперизона гидрохлорида в 96,4 % оценена как очень хорошая или хорошая по сравнению с плацебо (92,8 %).

Обсуждение. В исследовании толперизона гидрохлорид существенно превосходил плацебо в увеличении показателей болевого порога давления, отражающего уменьшение болезненных рефлекторных мышечных спазмов, связанных с болезнями позвоночника или проксимальных суставов. Эффективность была наиболее выраженной у пациентов с длительностью жалоб менее года и получавших сопутствующую физиотерапию.

Популяции пациентов, изученные в настоящем исследовании, были сопоставимы относительно всех релевантных демографических и базисных характеристик. Выбывшие пациенты и пациенты, исключенные из анализа валидных случаев, не имели никакого влияния на сравнение групп лечения толперизона гидрохлорида и плацебо, как видно из похожих результатов в популяции валидных случаев и популяции, включенных в исследование.

В научных сравнительных исследованиях с плацебо часто рассматривается необходимость оценки эффекта испытуемого лекарственного средства и надежного разграничения фармакологического действия от суггестивного. Хронические болевые синдромы, как известно, демонстрируют ответ на плацебо до 66 % и даже более [3]. Несмотря на указанный высокий эффект плацебо в популяции пациентов, толперизона гидрохлорид показал значительное превосходство.

Болевой порог давления как суммарное индивидуальное различие между значениями в процессе терапии и базисными значениями был валидизирован как показатель контроля результатов лечения при миофасциальных болевых синдромах в предыдущих исследованиях и продемонстрировал высокую надежность [5]. В связи с широкой распространенностью миофасциальных болей [11] для обеспечения надежной оценки эффективности были измерены 16 стандартных точек давления, помимо точки максимальной болезненности вследствие мышечного спазма. При лечении толперизона гидрохлоридом показатели изменения болевого порога давления как количественная мера болезненности в результате гипертонуса мышц были значительно выше по сравнению с плацебо. И в этой связи не был неожиданным результат терапии толперизона гидрохлоридом и его явная и выраженная отдаленная выгода. Конечной точкой для доказательного сравнения первичного целевого параметра был выбран 10-й день, так как сопутствующая разрешенная длительная физиотерапия, как ожидалось, делает нечеткими установленные различия между группами лечения. Результаты настоящего исследования не подтверждают эту гипотезу. Напротив, было показано, что несмотря на сопутствующую физиотерапию, кото-

рая проводилась в равной степени в обеих группах, различия между толперизона гидрохлоридом и плацебо стали существенными к 10-му дню и усилились между 10-м и 21-м днем.

Более субъективные вторичные целевые параметры также продемонстрировали некоторые тенденции в пользу толперизона гидрохлорида, хотя и очевидно, что они менее чувствительны в дифференциации между группами лечения. Плохая повторяемость и недостаточные возможности дифференциации для результатов пальпации были отмечены ранее [18, 19]. Кроме того, показатель изменения болевого порога давления – наиболее отличительный параметр, соответствующий также результатам полной оценки эффективности, несмотря на результаты воздействия физиотерапии в обеих группах лечения.

Из наиболее важных для интерпретации результатов исследования следует отметить длительность болезненного рефлекторного мышечного спазма в анамнезе в изучаемой популяции, а также факт, что 62 % пациентов получали другие виды терапии перед включением в исследование, и на предшествующем лечении 68 % из этих пациентов не достигли улучшения или оно было незначительным. Толперизон гидрохлорид был эффективным и значительно превосходил плацебо в популяции, ранее резистентной к терапевтическому воздействию. Преимущество толперизона гидрохлорида в лечении болезненных рефлекторных мышечных спазмов, связанных с заболеваниями позвоночника или проксимальных суставов, было затем подтверждено в соответствии с общими оценками врачей и пациентов.

Общая переносимость толперизона гидрохлорида была хорошей. Никто из пациентов в группе толперизона гидрохлорида не сообщил об обострении основного заболевания, в то время как в группе плацебо было два таких пациента. Только три пациента в группе толперизона гидрохлорида сообщили о боли и других жалобах в конечностях и мышцах по сравнению с девятью пациентами в группе плацебо.

Более того, природа неблагоприятных реакций подтверждает, что лечение толперизона гидрохлоридом не вызывает седативный эффект. В обеих группах одинаково часто регистрировались сонливость и нарушение сна (по одному случаю). Никаких серьезных неблагоприятных реакций при применении толперизона гидрохлорида не отмечалось, что, соответственно, является доказательством хорошей переносимости этого центрального мышечного релаксанта. Это также подтверждалось и общей оценкой переносимости со стороны врачей и пациентов, участвовавших в исследовании.

Результаты настоящего исследования доказывают, что толперизон гидрохлорид является одновременно эффективным и безопасным препаратом для лечения синдрома болезненного мышечного спазма, возникающего вследствие заболеваний позвоночника и проксимальных суставов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ammer K. Mydocalm (tolperisone) in the treatment of myogenic dorsal pain. *Ther. Hung.* 23 (1980) 67-69.
2. Bobko G. Therapy of muscular spasm with Mydocalm. Budapest. (1970) RGD 18196.
3. Bodem S.H. Bedeutung der Placebowirkung in der praktischen Arzneitherapie. *PZ.* 51/52 (1994) 9-19.
4. Collegium Internationale Psychiatriae Sclorum. Internationale Skalen fur Psychiatrie. 4. uberarb. und erw. Aufl. Gottingen: Beilz-Test. 1996. pp. 147-150.
5. Delaney G.A. and McKee. A.C., Inter- and intra-rater reliability of the pressure threshold meter in management of myofascial trigger point sensitivity. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 72 (1993) 136-139.
6. Drewes A.M. and Jennum P., Epidemiology of myofascial pain, low back pain, morning stiffness and sleep-related complaints in the general population. *J. Musculoskeletal Pain.* 3 (Suppl. 1) (1995) 68.
7. Fischer A.A. Pressure algometry over normal muscles. Standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. *Pain.* 30 (1987) 115-126.
8. Fischer A.A. and Chang C.H. Electromyographic evidence of paraspinal muscle spasm during sleep in patients with low back pain. *Clin. J. Pain.* 1 (1985) 147-154.
9. Fukuda H., Watanabe K., Kudo Y., Oshima. T. and Ito. T. Pharmacological studies on a centrally acting muscle relaxant, 2,4-dimethyl-3-piperidinopropiophenone. Mydocalm. *Pharmacometrics.* 4 (1970) 125-130.
10. Galos G. Evaluation of Donalgin therapy in locomotor diseases by applying the modified Landsbury index. *Magyar Belorv. Arch. Suppl.* 17(1980) 9-15.
11. Gerwin R. A study of 96 subjects examined both for fibromyalgia and myofascial pain. *J. Musculoskeletal Pain.* 3 (Suppl. 1) (1995) 121.
12. Ito T., Hori M., Furukawa K., Karasawa T. and Kadokawa T., Pharmacological studies of 1-(2,3-dimethyl-4-methyl-phenyl)-2-methyl-3-(1-pyrrolidinyl)-1-propanone hydrochloride (AD-2239), a centrally acting muscle relaxant. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 275 (1985) 105-122.
13. Jurna I. and Motsch J. Nichtanalgetika: Antidepressiva. Antikonvulsiva. Neuroleptika. Tranquillantien und zentrale Muskelrelaxantien, Clonidin. Cortison. In: M. Zenz and I. Juma (Eds.), *Lehrbuch der Schmerztherapie. Grundlagen, Theorie und Praxis Fur Aus- und Weiterbildung.* Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. Stuttgart, 1993, pp. 155-165.
14. Kiss A.M. and Manos J. Observations with high-dose Mydocalm therapy, *Ther. Hung.* 41 (1993) 51-54.
15. Kohnen R.K. Therapie von Storungen der Beweglichkeit. Empirische Studien - eine Ubersicht. *Therapiewoche (Sonderheft).* 45 (1995) 19-23.
16. Kokemohr H. Direkte Muskelrelaxation durch Tolperison. *Therapiewoche,* 14(1995)838-841.
17. Kuschinsky G., Lullmann H. and Mohr K. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1993.
18. Levoska S., Keinaenen-Kiukaanniemi S. and Bloigu R. Repeatability of measurement or tenderness in the neck-shoulder region by a dolorimeter and manual palpation. *Clin. J. Pain.* 9 (1993) 229-235.
19. List T., Helkimo M. and Falk G. Reliability and validity of a pressure threshold meter in recording tenderness in the masseter muscle and the anterior temporalis muscle. *Cranio,* 7 (1989) 223-229.
20. Morikawa K., Oshiu M., Yamazaki M., Ohara N., Kato H., Ito Y., Kontani H. and Koshiura R. Pharmacological studies of the new centrally acting muscle relaxant 4-ethyl-2-methyl-3-pyrrolidino-propiofenone hydrochloride. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.).* 37 (1987)331-337.
21. Mutschler E. Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH. Stuttgart. 1986.
22. Ochiai T. and Ishida R. Pharmacological studies on 6-amino-2-fluoi-omethyl-3 (0-tolyl)-4-(3H)-quinazoline (afloqualone), a new centrally acting muscle relaxant. *Jpn. J. Pharmacol.* 31 (1981)491-501.
23. Ono H., Fukuda H. and Kudo Y. Mechanism of depressant action of muscle relaxants on spinal reflexes: participation of membrane stabilizing action. *J. Pharmacobio. Dynam.* 7 (1984) 171-176.
24. Porkolab E. New means in the treatment of locomotor disorders of aged patients. *Ther. Hung.* 26 (1978) 190-192.
25. Pratzel H.G., Aigner U.M., Weinert D. and Limbach B. Zur analgetischen Wirksamkeit eines Schwefelmoorbades bei weichteilrheumatischen Beschwerden. Eine randomisierte Doppelblindstudie. *Phys. Rehab. Kur. med.* 2 (1992) 92-97.
26. Reynolds J.E.F., Martindale The Extra Pharmacopoeia, The Pharmaceutical Press. 1993.
27. Tilscher H. and Eder M. Lehrbuch der Reflextherapie. Hippokrates Verlag. Slutigart, 1996.
28. Udvardi G. Observations with high Mydocalm doses in the treatment of internal diseases. *Ther. Hung.* 35.1 (3) (1987) 23-27.
29. Fels G. The evaluation of the lidocain like activity by molecular modeling. *Arch Pharm Med Chem,* 1996
30. Fay V. et al. Neck and low back pain in the post-menopause. *J of the Hung Reabilit Soc,* V 3 №1, 1998
31. Ованесян Г.А., Мартirosян Г.Р., Журнал неврологии и психиатрии, 11, 1999
32. Шаламберидзе Л. Материалы III конгресса грузинских ревматологов, 2000
33. Galos G. *Magy. Belorv. Arch.* 45, Suppl. 3, 129, 1992
34. Pratzel H.G., Alken R.-G., Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial. *Pain,* 67 (1996) 417-425

Неблагоприятные реакции лекарственных средств

В.В.Зубков

Кафедра клинической фармакологии РГМУ, Москва

Бурное развитие фармакологии в последние десятилетия и появление большого количества новых лекарств не только расширили возможности лечения, но и повысили риск причинить вред пациенту. Любое вещество, которое способно оказать терапевтическое действие, может также вызывать неблагоприятные реакции. Риск таких эффектов варьирует от нулевого (например, нистатин и гидроксикобаламин) до высокого (например, иммуносупрессивные или противоопухолевые лекарства). К сожалению, точный подсчет неблагоприятных реакций лекарств затруднен, так как большинство из них остается незарегистрированными.

Временная связь, тип заболевания, результаты исследований и повторное провоцирование появления побочного эффекта могут помочь установить причинную связь подозреваемой неблагоприятной реакции на лекарственное средство. Ведение неблагоприятной реакции включает отмену лекарственного средства, если возможно, и специфическое лечение его эффектов. О заподозренных неблагоприятных реакциях лекарственного средства следует сообщить в Федеральный центр по побочным действиям лекарственных средств. С помощью различных методов наблюдения можно обнаружить реакции и подтвердить причинно-следственную связь.

Анализ более чем 30 тысяч госпитализаций в штате Нью-Йорк (США) в середине 1980-х (*Harvard Medical Practice Study*) показал, что лекарства были основной причиной ятрогенных осложнений, составляющих приблизительно пятую часть заболеваемости и смертности.

Мета-анализ 39 исследований в США (1966-1996) показал, что частота развития серьезных нежелательных явлений, связанных с лекарствами, у госпитализированных пациентов составляла 6-7%. Кроме того, когда была после исследования частоты серьезных и несерьезных неблагоприятных реакций этот показатель вырос до 15% [1].

В дополнение к высокому риску заболеваемости и смертности развитие неблагоприятных реакций приводит к существенным финансовым затратам. Исследование показало, что из-за развития неблагоприятных реакций, связанных с приемом лекарств, средняя клиническая больница на 700 коек в США теряет около 5-6 млн. долларов в год [2]. Конечно, многих нежелательных явлений, связанных с неправильным назначением препарата, можно избежать,

однако ряд из них предотвратить не удастся. Фармацевтические компании стремятся тщательно изучить профиль нежелательных эффектов препарата прежде, чем лекарство попадет в клиническую практику, но из-за ограниченной выборки популяции, изучаемой в клинических исследованиях, окончательный диапазон неблагоприятных эффектов не известен. Поэтому для наблюдений за препаратом после разрешения к применению необходимо совершенствовать подходы к сбору, обработке и унификации большого объема информации, с вовлечением широкого круга врачей, которые сталкиваются с неблагоприятными реакциями в обычной клинической практике. Сложность ситуации определяется не только отсутствием у врачей желания или свободного времени, но и тем, что четкая взаимосвязь между неблагоприятными реакциями и лекарствами не всегда заметна, и лишь накопление статистически значимого количества информации позволяет сделать необходимые выводы. Поэтому необходимо накопление всех данных, имеющих хотя бы временную или интуитивно предполагаемую взаимосвязь с используемыми лекарствами.

Определение. Определение ВОЗ неблагоприятной реакции на лекарственное средство, которое используется уже более 30 лет, звучит как «вредный и непреднамеренный ответ на прием лекарственного средства, назначенного в обычных дозах человеку для профилактики, диагностики или терапии или для изменения физиологических функций» [4].

Edwards и Aronson предложили следующее определение **неблагоприятной реакции лекарственного средства**: *явно опасная или неблагоприятная реакция, являющаяся результатом интервенции, связанной с использованием медицинского препарата, который предопределяет опасность при будущем назначении и вызывает необходимость специфического лечения или изменения режима дозирования или отмены препарата* [5]. Наряду с этим в отечественной литературе часто встречаются термины «неблагоприятное/нежелательное явление/эффект/событие».

Термин «неблагоприятная реакция» является более предпочтительным, чем «токсический эффект» или «побочный эффект». Токсический эффект возникает при превышении желательного терапевтического действия лекарственного средства и не являет-

Таблица 1.

Классификация неблагоприятных реакций лекарственного средства

Тип реакции	Характеристика	Примеры	Ведение больных
Дозозависимые (dose-related)	- Частые - Связанные с фармакологическим действием лекарства - Предсказуемые - Низкая смертность	- Токсические эффекты: <i>Токсичность дигоксина</i> <i>Серотониновый синдром при назначении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина</i> - Побочные эффекты: <i>Антихолинергические эффекты трициклических антидепрессантов</i>	- Уменьшение дозы или отмена - Рассмотреть эффекты сопутствующей терапии
Дозонезависимые (non-dose-related)	- Нечастые - Не связаны с фармакологическим действием лекарства - Непредсказуемые - Высокая смертность	- Иммунологические реакции: <i>Гиперчувствительность к пенициллину</i> - Идиосинкразия: <i>Острая порфирия</i> <i>Злокачественная гипертермия</i> <i>Псевдоаллергия (например, ампициллиновая сыпь)</i>	Отмена и отказ от применения в будущем
Дозозависимые и времязависимые (dose-related and time-related)	- Нечастые - Связанные с кумуляцией и дозой	Супрессия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси кортикостероидами	- Уменьшение дозы или отмена - Прекращение терапии может быть постепенным
Времязависимые (time-related)	- Нечастые - Обычно дозозависимые - Возникают или становятся явными спустя некоторое время после использования лекарства	- Тератогенез: <i>Вагинальная аденокарцинома при применении диэтилstilбестрола</i> - Канцерогенез - Поздняя (тардивная) дискинезия	Часто необратимые и трудноизлечимые
Реакция отмены (withdrawal)	- Нечастые - Возникают вскоре после отмены	- Синдром отмены опиатов - Миокардиальная ишемия после отмены β-блокаторов	Повторное назначение и постепенная отмена
Неудачная терапия (failure of therapy) (НЕ используется в клинических исследованиях, так как эффективность терапии только рассматривается)	- Частые - Дозозависимые - Часто вызываются лекарственным взаимодействием	Неадекватное дозирование оральных контрацептивов, особенно при использовании специфических энзимных индукторов	- Повышение дозы - Рассмотреть эффекты сопутствующей терапии

са обычным при назначении стандартных доз. Например, головная боль вследствие применения антагонистов кальция является токсическим эффектом, она возникает в результате того же механизма, что и терапевтический эффект — вазодилатации. Токсический эффект всегда дозозависим. С другой стороны, нежелательный побочный эффект возникает через некоторые другие механизмы и может быть как дозозависимым, так и нет (табл. 1). Например, дозозависимый антихолинергический эффект трициклического антидепрессанта является побочным эффектом, пока это действие не связано с терапевтическим эффектом; точно так же недозозависимая анафилаксия на пенициллин является побочным эффектом. А определение ВОЗ говорит неоднозначно, что побочный эффект «связан с фармакологическими свойствами лекарственного средства», однако это определение было сформулировано, чтобы включить те побочные эффекты, которые хотя и не являются главной целью терапии, могут быть скорее полезны-

ми, чем вредными. Такой эффект может возникнуть, а может не появиться вследствие фармакологического действия, для которого лекарственное средство используется. Например, лечение гипертензии β -блокатором может также облегчить симптомы стенокардии у пациента — полезный побочный эффект; альтернативный пример: депрессивные пациенты с синдромом раздраженной толстой кишки могут случайно получить пользу от антихолинергического побочного эффекта трициклических антидепрессантов, а также от их антидепрессивного действия. Термин «неблагоприятная реакция» охватывает все неблагоприятные эффекты; это не делает никаких предположений относительно механизмов, позволяет избежать двусмысленности и неточной классификации.

Термины «неблагоприятная реакция» и «неблагоприятный эффект» являются взаимозаменяемыми. Вообще, побочная реакция — это реакция с точки зрения пациента, а неблагоприятный эффект — это эффект с точки зрения лекарства.

Однако термины «неблагоприятный эффект» и «неблагоприятная реакция» должны отличаться от «неблагоприятного случая». Неблагоприятный эффект является неблагоприятным исходом, который может быть приписан некоторым действиям препарата; а неблагоприятный случай является неблагоприятным исходом, который возникает на протяжении приема препарата пациентом, но совсем необязательно вследствие этого. Это различие является важным, например, для клинических исследований, в которых не все случаи связаны с действием исследуемого препарата. При описании неблагоприятных исходов скорее как случаев, чем эффектов (связанных с лекарствами), исследователи подтверждают, что не всегда можно установить причинно-следственную связь.

Определения терминов нежелательных реакций также были выработаны Международным Центром контроля за безопасностью лекарств (**International Drug Monitoring Centre, Уппсала, Швеция**) [3] и согласованы более чем с 30 центрами ВОЗ, и, хотя определения в основном разрабатывались для клинических исследований, они успешно могут применяться и в обычной клинической практике.

В настоящее время в качестве международной принята терминология ВОЗ (терминология по неблагоприятным реакциям WHO-ART) [6] для сообщения о неблагоприятном действии лекарства. Эта терминология является иерархической и связывает классы систем или органов в три типа терминов: широкие «высокоуровневые» термины; более специфические и связанные с болезнями или симптомами «предпочтительные» термины; и, наконец, часто сообщаемые альтернативные «включенные» термины и истинные синонимы. Эта терминология нацелена на использование в общей терминологии заболеваний (Международная классификация болезней - ICD). Ведется работа по связыванию этих классификаций, чтобы WHO-ART стало частью Международной классификации болезней.

Предшествующая классификации различала дозозависимые и дозозависимые реакции [8]. Впоследствии были добавлены еще два типа реакций: реакции, связанные как с дозой, так и со временем, и отсроченные реакции [9]. Последняя из этих категорий может быть разделена на две подкатегории: времязависимые реакции и реакции отмены [9,10]. Более поздняя классификация предполагает наличие шестой категории — непредвиденная неудача терапии [7].

Неблагоприятной реакцией могут быть любые симптомы (включая отклонения в лабораторных анализах), жалобы или болезнь, связанные по времени с использованием лекарственного препарата или метода лечения, вне зависимости от того, имеется ли между ними очевидная причинно-следственная взаимосвязь. Например, падение, приведшее к травме пациента, происшедшее по дороге домой после физиотерапевтической процедуры.

В клинических исследованиях неблагоприятные реакции могут включать все неблагоприятные реакции, развившиеся на любом этапе (после подписания информированного согласия), в том числе периоды включения (run-in period) и «отмывки» (wash-out period), даже если исследуемый метод лечения еще не был назначен.

Серьезные неблагоприятные реакции — это неблагоприятные явления (для лекарственных средств, при различных дозах), повлекшие за собой:

- Смерть пациента.
- Угрожающее жизни состояние (термин «угрожающее жизни состояние» относится к случаям, при которых пациент имел непосредственную угрозу смерти во время развития нежелательного явления; и не относится к случаям, которые гипотетически могли бы повлечь за собой смерть пациента при условии дальнейшего прогрессирования нежелательного явления).
- Необходимость экстренной госпитализации или увеличения сроков госпитализации. (В данном случае подразумевается госпитализация по четким экстренным медицинским показаниям. Госпитализации для планового лечения, обсервации или по социальным показаниям не являются критериями серьезной неблагоприятной реакции).
- Длительное снижение жизненной активности, фактическая инвалидность. (Юридическое понятие инвалидности подразумевает наличие заключения специализированной комиссии).
- Развитие генетических нарушений, дефектов развития, злокачественных новообразований.
- Развитие состояния, которое может подвергать здоровье пациента опасности и требовать медицинского вмешательства для предотвращения перечисленных исходов. Примерами таких состояний могут быть интенсивное лечение службой скорой помощи в приемном отделении больницы (или на дому) аллергического бронхоспазма, судорожного синдрома, которые не обязательно закончились госпитализацией; или развитие синдрома зависимости от препарата.

Термин «тяжелый» часто используется для описания интенсивности медицинского случая (по степеням — легкая, средняя, тяжелая); таким образом, тяжелая кожная реакция не обязательно может относиться к серьезной неблагоприятной реакции.

В клинических исследованиях неблагоприятные реакции, связанные с использованием лекарственного средства, означают, что исследователь или врач предполагает хотя бы малейшую, более или менее обоснованную, возможность взаимосвязи этого явления с исследуемым продуктом.

Любое сомнение относительно взаимосвязи неблагоприятной реакции и используемого лекарства (особенно в случаях исследования новых лекарств) должно трактоваться в пользу ее наличия.

Таблица 2.

Сроки сообщения о неблагоприятных реакциях

Неблагоприятные реакции	Исследователь ↓ фармкомпания	Фармкомпания ↓ регулирующие органы, другие исследователи, Этические Комитеты
Серьезная неблагоприятная реакция (смерть/угрожающее жизни состояние)	Тот же день, когда о реакциях стало известно исследователю. Этот день определяется как нулевой (день 0). <i>При отправке информации исследователь должен получить подтверждение, что она принята к сведению.</i>	7 дней
Серьезная неблагоприятная реакция (другие)	До 5 дней (если меньшие сроки не определены протоколом исследования)	15 дней
Неблагоприятные реакции, не отнесенные к серьезным		45 дней

Если в ходе клинического исследования нового лекарственного средства развилась неблагоприятная реакция, а исследователь не может однозначно исключить наличия связи с приемом исследуемого препарата, то в этом случае данное нежелательное явление необходимо расценивать как реакцию на препарат.

Объективным случаем сообщения о неблагоприятной реакции (т.е. требующим внимания и поиска уточняющей информации) могут считаться случаи, удовлетворяющие следующим четырем критериям:

- информация о том, какое лекарственное средство или метод лечения подозревается;
- описание неблагоприятной реакции (включая спонтанную смерть);
- релевантный источник информации, к которым относятся:
 - профессионалы здравоохранения,
 - потребители (включая соседей, друзей, родственников, сослуживцев),
 - официальные публикации,
 - представители администрации любого уровня,
 - комитеты по безопасности лекарств,
 - адвокаты,
 - персонал, задействованный в клиническом исследовании;
- наличие достаточной информации о пострадавшем пациенте, к которой относятся:
 - возраст, дата рождения, пол,
 - инициалы, номер страхового полиса, номер медицинской карты или индивидуальной регистрационной карты, другие данные, способные помочь в идентификации пациента.

В случае недостатка данных по каким-либо из этих четырех пунктов случай не может рассматриваться как достоверный и требует поиска дополнительной уточняющей информации.

Описанные и неописанные неблагоприятные лекарственные реакции. Неблагоприятные лекарственные реакции (НЛР) подразделяются на описанные и неописанные в зависимости от того, внесена ли информация

о возможности данной НЛР в упаковочный вкладыш к лекарственному препарату или в брошюру исследователя (для препаратов, находящихся в стадии исследований). Тот же принцип разделяет НЛР на ожидаемые и неожиданные.

Критерии серьезных неблагоприятных реакций служат не только для определения значимости этих реакций, но и для установления временных рамок отчетности, которые наиболее строго должны соблюдаться в ходе клинических исследований. Так, обо всех серьезных реакциях, приведших к смерти или к угрожающему жизни состоянию, исследователь должен сообщать в отделы безопасности лекарственных средств фармацевтической компании (спонсора исследования) в день появления первой информации. При этом необходимо получение подтверждения, что информация принята к сведению. Отдел по безопасности лекарств фармацевтической компании должен как можно быстрее, но не позднее 7 дней, предоставить эту информацию соответствующим регулирующим органам, при этом день получения информации определяется как нулевой день. Для сообщений о других серьезных неблагоприятных реакциях исследователю (если иначе не определено протоколом исследования) предоставляется срок до 5 дней, отделу безопасности фармкомпаний - до 15 дней (табл. 2).

Диагностика и причинно-следственная связь. В 1976 г. Vere первым описал способность неблагоприятных реакций лекарственных средств выступать под маской обычных заболеваний [11] и указал 5 основных причин, почему так много неблагоприятных реакций остаются незамеченными.

1. Реакция может быть настолько странной или причудливой, что часто используемый и явно безобидный препарат не вызывает подозрения.

2. Нарушения, вызванные лекарством, могут в точности имитировать обычное заболевание.

3. Существуют длительные задержки проявлений неблагоприятных реакций.

4. Лекарство провоцирует обострение обычных заболеваний или может провоцировать проявление генетически предрасположенных нарушений.

5. Клиническая ситуация может быть настолько сложной, что ее составляющие, связанные с препаратами, остаются незамеченными.

Спустя 25 лет ятрогенные заболевания часто остаются нераспознанными. Vere сделал вывод, что хотя многие новые открытия совершаются национальными органами по мониторингу за неблагоприятными реакциями, большинство из важных и новых наблюдений делается практикующими врачами.

Скрытые неблагоприятные лекарственные реакции.

Неблагоприятные лекарственные реакции хорошо маскируются. Организм обладает ограниченными возможностями ответа на вредные стимулы, независимо от того, являются ли они вирусами, бактериями или ксенобиотиками (включая лекарства). Однако не удивительно, что патологические изменения, вызываемые неблагоприятными реакциями на некоторые лекарства, могут быть неотличимы от вызванных идиопатическим заболеванием или болезнями, вызываемыми другими причинами. Например, идиопатический интерстициальный цистит является типичной болезнью женщин среднего возраста, при которой в стенке мочевого пузыря выявляются воспалительная инфильтрация, изъязвление слизистой и образование рубцов. Это приводит к сокращению гладкой мускулатуры, уменьшению объема пузыря и частым симптомам дизурии и гематурии. Этиология заболевания неизвестна и лечение довольно неудовлетворительное. В 1991 г. было получено первое сообщение о распознанном случае тяжелого цистита, сочетающегося с приемом нестероидного противовоспалительного препарата тиапрофеновой кислоты [12], и шквал сообщений последовал в течение последующих четырех лет [13-16]. В 1994 г. комитет по безопасности лекарств Великобритании получил 69 сообщений о циститах и 32 сообщения о других симптомах заболеваний мочевых путей, указывающих на цистит в сочетании с приемом тиапрофеновой кислоты, начиная с 1982 г. [17]. За тот же период было получено только 8 сообщений о циститах, связанных с приемом других нестероидных противовоспалительных препаратов. Некоторые пациенты, принимавшие тиапрофеновую кислоту, подверглись хирургическому вмешательству, включая тотальную цистэктомию. Понятно, что существовали значительные вариации во времени начала заболевания, но если заболевание распознавалось рано, то отмена препарата обычно приводила к быстрому выздоровлению. Несмотря на это, большинство пациентов продолжали длительное лечение вопреки имеющимся симптомам.

Если задержка начала ятрогенного проявления велика, то отсроченные эффекты определить еще труд-

нее. До сих пор возникает легочный фиброз, ассоциированный с приемом нитрофурантоина. Например, в одном из случаев, пациент с легочным фиброзом отрицал прием какого-либо лекарства, считая, что единственная таблетка нитрофурантоина на ночь является скорее мочевым «антисептиком», чем лекарством. Аутоиммунная гемолитическая анемия была описана после 9 лет лечения α -метилдопой [18]. Таким образом, бдительность необходима по отношению ко всем пациентам на протяжении полного курса лекарственной терапии.

Другой трудностью в идентификации лекарственной болезни является то, что в обществе наблюдается значительное превалирование состояний, не связанных с приемом лекарств. Это относится к обоим случаям — и к идиопатическому легочному фиброзу, и к гемолитической анемии. Vere обратил внимание на риск развития аденокарциномы влагалища у девочек, рожденных от матерей, принимавших высокие дозы эстрогенов во время беременности. Этот феномен был относительно легко распознан, т.к. такое состояние редко возникает спонтанно, при отсутствии какого либо фона [11].

Лекарства, которые вызывают болезнь у лиц с генетической предрасположенностью, также могут не попасть под подозрение, особенно если картина заболевания является превалирующей. Фиалуридин является нуклеозидом, который до недавнего времени проходил клинические исследования для терапии гепатита В. К несчастью, большинство неблагоприятных лекарственных реакций этого вещества было связано с печенью, и чаще всего ухудшение функции печени у пациентов приписывалось скорее гепатиту, а не лекарственной токсичности. Длительное наблюдение и исследования *in vitro* подтвердили, что последствия токсичности препарата сохранялись даже после его отмены, а несколько больных погибли от осложнений печеночного лактоацидоза [19]. Наконец, распознавание неблагоприятных лекарственных реакций может быть затруднено из-за эффектов другой терапии, назначаемой параллельно. Использование кортикостероидов или антигистаминных средств может скрывать неблагоприятные реакции некоторых лекарств (например, препаратов крови или рентгеноконтрастных веществ).

Методы распознавания. Существует немного методов исследования для подтверждения наличия неблагоприятной лекарственной реакции. Тестирование *in vivo* может быть потенциально опасным для пациентов. Некоторые исследования *in vitro*, такие как радиоаллергосорбентный тест (RAST) или гистаминовый тест, могут быть ценными для определения анафилактических или анафилактоидных реакций, особенно для веществ, используемых для наркоза. Тесты с использованием других клеточных компонентов крови — тест дегрануляции базофилов, пассивная геммагглютинация, трансформация лимфоцитов и тест

ингибирования миграции лейкоцитов/макрофагов – могут иметь некоторую ценность, хотя чувствительность этих тестов относительно низкая. Следовательно, отрицательные тесты не всегда исключают болезнь, вызванную лекарствами. Гистаминовый тест и тест дегрануляции базофилов могут иметь преимущества перед радиоаллергосорбентным тестом, так как они выявляют анафилактикоидные реакции (те, что не опосредованы IgE), как и те, что являются анафилактическими и опосредованы IgE.

Тесты *in vivo* могут быть нечувствительными и неспецифичными. Кроме того, они могут быть потенциально опасными. Имеются сообщения о смерти после интрадермального введения пенициллина для тестирования, хотя подобные случаи при тщательном соблюдении техники введения и новых реагентах являются редкими. Скарификационная проба и интрадермальный тест могут быть полезными при исследовании реакций немедленного типа для лекарств, используемых в анестезии, рентгеноконтрастных веществ, коллоидных растворов, опиоидов и некоторых антибиотиков, например ванкомицина [20].

Системное назначение препаратов с целью провокации связано с большей потенциальной опасностью, чем кожный тест. Этот метод может использоваться, когда подозреваемое лекарство является единственным агентом, чья эффективность известна при данном конкретном заболевании (например, аспирин для вторичной профилактики ИБС или аллопуринол для длительной профилактики подагры).

Ко-амоксиклав является комбинацией амоксициллина и клавулановой кислоты. Связь гепатита с этим препаратом впервые была описана в 1991 г. [21], хотя лекарство использовалось на рынках некоторых стран с 1983 г. Задержка в распознавании этой проблемы была связана с отсрочкой возникновения неблагоприятной реакции, поскольку 70% из описанных реакций развивалось после окончания курса лечения антибиотиками, а в некоторых случаях более чем с 6-недельной задержкой. Таким образом, очевидность четкой взаимосвязи начала реакции и назначения лекарства может отсутствовать.

Гистологическая картина ко-амоксиклав-ассоциированного гепатита, в общем, типична для лекарственных гепатитов, патологических изменений, вызванных лекарствами или другими причинами. Однако могут присутствовать специфические гистологические изменения. Флуклоксациллин-ассоциированная желтуха также может присутствовать вместе с отсроченным холестатическим гепатитом [22]. Иногда флуклоксациллин может быть ассоциирован с дуктопенией при отсутствии воспаления [23]. Следовательно, когда это возможно, необходимо помнить о гистологическом подтверждении диагноза при подозрениях на заболевание, вызванные лекарствами.

Диагноз. Диагноз неблагоприятной реакции на ле-

карство является частью расширенного диагноза у пациента. Если пациент принимает лекарство, дифференциальный диагноз должен включать возможность неблагоприятной реакции. Первая проблема – это выяснить, принимал ли пациент лекарственные средства, включая безрецептурные препараты, а также пищевые добавки, фитопрепараты, препараты народной медицины или наркотические или сильнодействующие препараты, которые могут вызвать зависимость, препараты долгосрочной терапии, о которых могут не сообщать пациенты (например, оральные контрацептивы). Следующий шаг – выяснить, может ли эффект быть связан с препаратом. Если пациент принимает несколько лекарств, проблема заключается в выявлении препарата, который явился причиной неблагоприятного действия. Эта проблема является комплексной, т.к. некоторые жалобы пациента могут быть результатом других заболеваний или действия одного или многих лекарств. Существует много формальных методов для выяснения причины подозреваемой неблагоприятной лекарственной реакции [24,25].

Связь со временем. Необходимо оценивать временную связь между использованием лекарства и возникновением реакции. Действительно ли они достоверно связаны?

1. Возникает ли реакция или она ухудшается по мере того, как концентрация лекарства достигает устойчивого уровня, или когда стабильная дозировка увеличена (для дозозависимых реакций)?
2. Уменьшается или исчезает реакция при уменьшении дозы или отмене препарата (для дозозависимых реакций)?
3. Совпадает ли по времени прием или отмена взаимодействующих препаратов при подозрении на лекарственное взаимодействие?
4. Если есть признаки аллергической реакции, то был ли пациент ранее подвержен аллергическим реакциям? Недостаток предшествующего контакта с аллергеном не исключает возникновения аллергической реакции.
5. Если эффект является врожденной аномалией, назначался ли препарат в соответствующее время гестации?
6. Если эффект проявляется злокачественным новообразованием, то был ли промежуток времени достаточным для роста опухоли? Ответ будет зависеть от знания динамики роста (кинетики) опухолей.

Оценка причин, вызывающих предполагаемые неблагоприятные реакции

Определенные

- Клинический случай, включая изменения лабораторных тестов, которые возникают в достоверной временной связи с назначением лекарства и которые не могут быть объяснены сопутствующими за-

болеваниями или другими лекарствами и химическими веществами.

- Ответ на отмену лекарства должен быть клинически достоверным.

- Случай должен быть определен фармакологически или феноменологически, с использованием удовлетворительной процедуры воспроизведения.

Вероятные

- Клинический случай, включая изменения лабораторных тестов с приемлемой временной связью по отношению к назначению лекарства, не связанной с сопутствующими заболеваниями или другими лекарствами и химическими веществами, которые вызывают клинический ответ на отмену.

- Воспроизведение информации не требуется для дополнения этого определения.

Возможные

- Клинический случай, включая изменения лабораторных тестов с приемлемой временной связью по отношению к назначению лекарства, который может быть объяснен сопутствующими заболеваниями или другими лекарствами и химическими веществами.

- Информация об отмене лекарства может быть недостаточной или нечеткой.

Невозможные

- Клинический случай, включая изменения лабораторных тестов с временной связью по отношению к назначению лекарства, который делает причинные отношения невозможными и при котором другие сопутствующие заболевания или другие лекарства и химические вещества обеспечивают правдоподобные объяснения.

Условные/Неклассифицированные

- Клинический случай, включая изменения лабораторных тестов, о котором сообщено как о неблагоприятной реакции, для которого необходимо больше данных или же дополнительные данные изучаются в настоящее время.

Неподлежащие оценке и классификации

- Сообщения, предполагающие неблагоприятную реакцию, которая не может быть оценена из-за недостаточности информации или противоречивости данных и не может быть дополнена или верифицирована.

- Случай неблагоприятного эффекта может подходить к уже известному фармакологическому или аллергическому случаю действия одного из подозреваемых лекарств или химических соединений. Некоторые случаи являются патогномоничными. Например, у пациента, принимающего дигоксин, сочетание АВ-блокады с эктопической аритмией почти наверняка является следствием приема дигоксина. Однако эта информация не должна использоваться для исключения связи, особенно с новым препаратом, т.к. неблагоприятная реакция на прием препарата может быть неизвестна или даже непредсказуема. Например, кортикостеро-

иды, используемые для подавления иммунного ответа, могут вызывать аллергические реакции. Следует принимать во внимание фоновую частоту случаев, и как часто они связаны с лекарствами. Головная боль является относительно частым явлением, поэтому ее связь с лекарством может быть случайной. Напротив, апластическая анемия имеет низкую фоновую частоту и часто связана с лекарствами, следовательно, она с большей вероятностью является неблагоприятной лекарственной реакцией.

Исследования. Исследования (такие как измерения плазменной концентрации, биопсия, аллергические тесты) могут помочь в диагностике, установить функциональное состояние органов, например, печени, почек, щитовидной железы, и обеспечить инструментами для мониторинга терапии. Они также могут исключить альтернативные диагнозы. Иногда разумно установить функциональное состояние органов в начале терапии для предупреждения неблагоприятных реакций; например, тесты для определения функции щитовидной железы рутинно проводятся до назначения амиодарона, который может не только вызывать заболевания щитовидной железы, но также изменяет функциональное состояние щитовидной железы, даже если ее функция является нормальной. В других случаях такое предвидение не помогает, например, подсчет белых клеток крови во время лечения карбимазолом или метимазолом не предупреждает нейтропению, которая может быть диагностирована только после возникновения. Наконец следует иметь в виду сенсibilизацию.

Ведение больных. При подозрении на серьезную неблагоприятную лекарственную реакцию, например анафилактический шок, неотложная терапия и отмена всех лекарств является первичной. Следует проявить осторожность при повторном назначении отмененных лекарств. С другой стороны, используя клиническую оценку пользы/риска и лабораторную диагностику, каждый врач решает, какое лекарство следует отменить. Если для пациента необходимыми являются сразу одно или несколько лекарств, возникает проблема. Если виновник известен, следует принять решение о пользе/риске относительно необходимого препарата (насколько ли эффективны заменители, которые с меньшей вероятностью вызовут те же неблагоприятные реакции?).

Следует принять решение о пользе/риске, оценить тяжесть реакции и возможность лечения. Если несколько лекарств являются причиной реакции, то не основные лекарства должны быть отменены в первую очередь, причем предпочтительно по одному за один раз, в зависимости от тяжести реакции. Если реакция является дозозависимой, то дозу следует снизить. Многие врачи без необходимости отменяют лекарства при подозрении реакции, вместо того, чтобы оттитровать дозу. Во время отмены препарата пациент должен находиться под наблюдением. Период ожидания будет варьировать в зависимости от скорости элиминации лекарства

Таблица 3.

Основные методы наблюдения за неблагоприятными лекарственными реакциями

Метод	Преимущества	Недостатки
Единичные описания (например, в журналах)	Просто, дешево	Их обнаружение зависит от индивидуальной наблюдательности, можно обнаружить только выраженные эффекты
Добровольные сообщения (от врачей, фармацевтов, фармкомпаний, в некоторых странах от потребителей)	Наиболее простой и эффективный метод; поддается стандартизации подхода.	Недостаточная информативность сообщений; эффект модного увлечения
Исследования отдельных случаев	Просто организовать	Ограничены по времени, не позволяют сделать обобщающих выводов
Клинические исследования	Могут быть проспективными; высокочувствительны при определении частых эффектов	Требуется большое количество участников; могут не обнаружить редких случаев, очень дорогие, ограничены по времени
Эпидемиологические исследования. Длительные наблюдения за популяцией	Может быть изучено большое число участников за длительные промежутки времени	Очень дорого; трудно координировать; качество информации может быть низким; слишком грубые результаты
Мета-анализ исследований	Использует данные, которые уже были получены	Не учитывает неопубликованных данных; сложности при гетерогенности дизайна различных исследований

из организма и типа патологии. Например, крапивница быстро исчезает, когда лекарство элиминируется, в то время как на разрешение псориатической кожной реакции могут потребоваться недели. Если состояние пациента явно улучшается, то с осторожностью можно назначить альтернативные препараты для терапии основного заболевания. Если пациенту не становится лучше после отмены первого препарата, наиболее вероятно повинен в реакции следующий препарат, и процесс повторяется. С другой стороны, пациент может страдать от отмены медицинского препарата. В этом случае либо должен быть назначен другой препарат в качестве замены (помня о возможности перекрестной чувствительности), либо то же самое лекарство следует попробовать назначить в меньших дозах (для дозозависимой реакции). Последний подход должен применяться, если более чем одно лекарство меняется, например, если было заподозрено взаимодействие или серьезность реакции, что делает разумной отмену нескольких возможных лекарств. Что касается повторного назначения жизненнонеобходимых лекарств, назначайте повторно явно необходимые лекарства — одно за один раз, начиная с того препарата, чья вина наименее вероятна.

Если пациента невозможно вести без лекарства, которое вызвало неблагоприятную реакцию, необходимо обеспечить симптоматическую терапию, пока продолжается основное лечение. Например, при тяжелой тошноте и рвоте у пациентов, получающих противоопухолевые лекарства, следует назначить симптоматическое лечение. Однако при лечении неблагоприятных лекарственных реакций важно не вводить лекарств больше, чем необходимо. **Всегда надо следовать четким терапевтическим задачам, не лечить дольше, чем это необходимо, чаще осматривать пациента и искать пути уменьшения лекарственной нагрузки.**

Наблюдение. Методы наблюдения за лекарственными реакциями объединены в табл. 3 [26,27].

Кроме официальных органов наблюдения, все профессионалы в области здравоохранения несут ответственность за сокрытие информации от коллег о клинически важных неблагоприятных лекарственных реакциях, которые они определяют, даже если это хорошо известно, или причинная связь не ясна. Информация о том, что случилось и как был поставлен диагноз, должна быть направлена в федеральный центр для принятия мер. Национальные центры посылают эту информацию в базу данных ВОЗ. Эта глобальная информация анализируется центром сотрудничества по международному лекарственному мониторингу ВОЗ (International Drug Monitoring Center). На сегодняшний день им было получено и обработано более 2 млн. сообщений [28]. Эта работа поддерживается членами национальных информационных центров по всему миру [29].

Возможность вмешательства в течение болезни на базисном и специальном уровне, знание генома человека позволяют предсказать предрасположенность к большому количеству болезней, в том числе и к лекарственной болезни. В настоящее время для предсказания проблем лекарственного метаболизма уже используются методы фенотипирования и генотипирования. Дальнейшие исследования позволяют разрабатывать тесты на чувствительность к веществам, что предоставит возможность индивидуального подбора лекарств. В то время как широкое применение большого количества фармакологических препаратов позволяет аккумулировать все больше и больше данных об их безопасности, нельзя забывать о том, что **половина неблагоприятных реакций вызывается лекарствами, в применении которых не было необходимости** [32,33].

ЛИТЕРАТУРА

1. Lazarou J., Pomeranz B., Corey P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200–05.
2. Bates D., Spell N., Cullen D., et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients: adverse drug events prevention study group. *JAMA* 1997; 277: 307–11.
3. Edwards I.R., et al. «Harmonization in Pharmacovigilance», *Drug Safety* 10(2): 93–102, 1994.
4. WHO. International drug monitoring: the role of the hospital. Geneva: WHO, 1966.
5. Edwards I.R., Aronson J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *THE LANCET* Vol 356 • October 7, 2000: 1255–1261
6. WHO. International monitoring of adverse reactions to drugs: adverse reaction terminology. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden, 1992.
7. Hartigan-Go K.Y., Wong J.Q. Inclusion of therapeutic failures as adverse drug reactions. In: Aronson J.K., ed. Side effects of drugs, annual 23. A worldwide yearly survey of new data and trends in adverse drug reactions. Amsterdam: Elsevier (in press).
8. Rawlins M.D., Thompson J.W. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. Textbook of adverse drug reactions. Oxford: Oxford University Press, 1977: 10.
9. Rawlins M.D., Thompson J.W. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. Textbook of adverse drug reactions, 2nd edn. Oxford: Oxford University Press, 1981: 11.
10. Grahame-Smith D.G., Aronson J.K. Adverse drug reactions. In: The Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy. Oxford: Oxford University Press, 1984: 132–57.
11. Vere D.W. Drug adverse reactions as masqueraders. *Adverse Drug Reaction Bull.* 1976;60:208–211.
12. Allilied M., Davison O.W. Severe cystitis associated with tiaprofenic acid. *Br Med J.* 1991;303:1376.
13. Gliose K. Cystitis and nonsteroidal antiinflammatory drugs: an incidental association or an adverse effect? *New Zealand Med J.* 1993;106:501–503.
14. Greeie G.F., MiUard O.H., Norman R.W., Boudreau S.F., Auld R.B., Awad S.A. Cystitis associated with tiaprofenic acid. *J Urol.* 1994; 152:1 101–1102.
15. Harrison W.J., Willis R.G., Neal D.E. Adverse reactions to tiaprofenic acid mimicking interstitial cystitis. *Br Med. J.* 1994;309:574.
16. O'Neil G.F. Tiaprofenic acid as a cause of non-bacterial cystitis. *Med J Australia.* 1994;160:123–125.
17. Anon. Severe cystitis with tiaprofenic acid (Sur-gain). *Current Proh.* 1994;21:11.
18. Terol M.J., Cervantes F., Pereira A., Rozman C. Auto-immune hemolytic anaemia after 9 years of treatment with alpmethyidopa. (letter). *Med Clin Bare. W* 1:101:598.
19. McKenzie R., Fried M.W., Sallie R., Conjeevaram H, Di-Bisceglie AM, Park Y, Savarese B, Kleiner D, Tsokos M., Luciano C., et al. Hepatic failure and lactic acidosis due to fialuridine (FIAU), an investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B. *NEngl J Med.* 1995;333(17): 1099–1105.
20. Pepys J., Pepys E.O., Baldo B.A., Whitwam J.G. Anaphylactic/anaphylactoid reactions to anaesthetic and associated agents. Skin prick tests in aetiological diagnosis. *Anaesthetic.* 1994;49:470–475.
21. Smith P.M., Wilton A., Routledge P.A. Case report. Jaundice associated with amoxycillin—clavulonate potassium therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1991;3:95–96.
22. Miros M., Kerlin P., Walker N., Harris O. Flucloxacillin induced delayed cholestatic hepatitis. *Aust New Zealand J Med.* 1990;20:251–253.
23. Davies M.H., Harrison R.F., Elias E., Hubscher S.G. Antibiotic-associated acute vanishing bile duct syndrome: a pattern associated with severe, prolonged, intrahepatic cholestasis. *J Hepatol.* 1994;20:112–116.
24. Shear N., Spielberg S. An in vitro lymphocytotoxicity assay for studying adverse reactions to sulfonamides. *Br J Dermatol* 1985; 28: S112–13.
25. Shear N., Spielberg S., Grant D., et al. Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosyncratic toxicity. *Ann Intern Med* 1986; 105: 179–84.
26. Stephens M.D.B. Definitions and classifications of adverse reaction terms. In: Stephens M.D.B., Talbot J.C.C., Routledge P.A., eds. The detection of new adverse reactions, 4th edn. London: Macmillan Reference, 1998: 32–44.
27. WHO. Letter MIO/372/2(A). Geneva: WHO, 1991.
28. Olsson S., Edwards I.R. The WHO International Drug Monitoring Programme. In: Aronson J.K., ed. Side effects of drugs, annual 23. A worldwide yearly survey of new data and trends in adverse drug reactions. Amsterdam: Elsevier (in press).
29. Edwards I.R. What are we doing in medicines safety? A perspective from the Uppsala Monitoring Centre. In: Dukes M.N.G., Aronson J.K., eds. Meyler's side effects of drugs. An encyclopedia of adverse reactions and interactions, 14th edn. Amsterdam: Elsevier, 2000: xxvii–xxxvi.
30. Lanctdt K.L., Naranjo C.A. Computer-assisted evaluation of adverse events using a Bayesian approach. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 142–47.
31. Bowdler J. Effective communication in pharmacovigilance, 1st edn. Birmingham, UK: W Lake, 1997.
32. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse reactions in hospitalized patients. *JAMA* 1998; 279: 1200–05.
33. Lee A., Bateman N., Edwards C., Smith J.M., Rawlins M.D. Reporting of adverse drug reactions by hospital pharmacists: pilot scheme. *BMJ* 1997; 315: 520–23.

Фармакоэпидемиологическое исследование приверженности врачей к назначению гипотензивных лекарственных средств

О.А.Захаревич, М.В.Леонова

Кафедра клинической фармакологии РГМУ, Москва

Фармакоэпидемиология (или эпидемиология лекарств) – новая область исследования, родившаяся на стыке эпидемиологии и клинической фармакологии. Целью фармакоэпидемиологии является не только изучение потребления различных лекарственных препаратов, но также изучение вовлеченности больных в различные лечебные программы, характера используемых лекарственных препаратов, их доз и режимов назначения, целевых результатов фармакотерапии [1].

Фармакоэпидемиологические исследования могут иметь дизайн эпидемиологических исследований (когортные исследования) или контролируемых клинических исследований [1].

Методы проведения фармакоэпидемиологических исследований имеют некоторые отличия от эпидемиологических и клинических исследований. Так, фармакоэпидемиологические исследования гипотензивных препаратов (ГП) могут проводиться в трех направлениях: опрос врачей, опрос пациентов с артериальной гипертензией (АГ), изучение рынка ГП. Все эти направления взаимосвязаны между собой. При этом первые два, изучающие приверженность врачей и пациентов к использованию ГП, являются первичными; от них зависит потребление ГП на фармацевтическом рынке в конечном итоге. Вместе с тем, рынок ГП должен находиться в соответствии с потребностями врачей и пациентов и, в тоже время, несмотря на его изобилие, предоставлять именно те препараты и их лекарственные формы, которые рекомендуются международными стандартами по лечению АГ.

В отличие от изучения фармацевтического рынка, опрос больных позволяет установить не только характер терапии (какие ГП использует больной, их дозы и режим приема), но также вовлеченности пациентов в лечение, их комплаентность к терапии, ее адекватность (достижение целевого уровня АД) и переносимость [2].

Опрос врачей позволяет оценить их приверженность к назначению современных ГП в соответствии с рекомендациями по фармакотерапии АГ, знания в области клинической фармакологии ГП и их квалификацию в целом. По-видимому, именно эти данные являются отправной точкой в рациональной фармакотерапии АГ, от которой зависят и результаты лечения больных и потребление ГП на рынке.

Все эти направления в исследовании фармакоэпидемиологии ГП являются регулируемые. Изменению приверженности врачей и пациентов могут способствовать внедрение различных образовательных программ (семинары, конференции и т.п. для врачей, школы для больных с АГ).

Таким образом, для АГ, рациональная фармакотерапия которой представляет проблему для нашей страны, динамичные фармакоэпидемиологические исследования имеют важное значение и могут способствовать последующим фармакоэкономическим исследованиям.

Для решения данной проблемы было проведено предварительное фармакоэпидемиологическое исследование (фармакоэпидемиологический срез) ГП.

Материалы и методы. С этой целью были анкетированы 110 врачей терапевтов и кардиологов Москвы и Московской области, а также слушателей ФУВ кафедры клинической фармакологии РГМУ. Среди них 80 человек из Москвы, остальные из Московской области и других прилегающих областей. Врачи стационаров составили 68 человек, амбулаторного звена – 42 человека; по специальности 74 врача-терапевта и 36 врачей-кардиологов. Стаж работы менее 5 лет имели 38 врачей, от 5 до 20 лет – 57 врачей, более 20 лет – 15 врачей.

Анкета включала в себя 10 вопросов, в том числе перечисление групп ГП и конкретных препаратов, которые врачи чаще всего назначают больным с АГ, используемых доз и режимов назначения ГП (монотерапии и комбинированной терапии).

Врачей также просили отметить, используют ли они интересующие нас некоторые современные ГП для лечения пациентов с АГ.

Исследование проводилось в течение 2000 г.

Результаты. При оценке приверженности врачей к назначению разных ГП оказалось, что наибольшее предпочтение из всех групп ГП отдается ингибиторам АПФ (35%) и β -адреноблокаторам (29%). Антагонисты кальция (15%) и диуретики (15%) занимают третью позицию по приверженности врачей (рис. 1). Наименьшую приверженность среди врачей имеют новый класс ГП – блокаторы рецепторов АТ II (1%). Препараты центрального механизма действия сохраняют 5% приверженности врачей.



Рис. 1. Частота приверженности врачей к назначению различных групп гипотензивных препаратов.

Из группы ингибиторов АПФ наибольшая приверженность врачей отмечена к назначению эналаприла (50%) и каптоприла (25%); приверженность к другим ГП этой группы (периндоприлу, фозиноприлу, лизиноприлу, рамиприлу, трандолаприлу) составила от 1 до 15% (рис. 2)



Рис. 2. Приверженность врачей к назначению различных ингибиторов АПФ.

Среди ГП группы β-адреноблокаторов наибольшую приверженность врачи показали к назначению атенолола (50%) и пропранолола короткого действия (32%); новые β-адреноблокаторы имели невысокую приверженность (метопролол - 8%, бетаксолол - 8%, карведилол - 2%) (рис. 3)

Среди группы антагонистов кальция наибольшей приверженностью к назначению отличались 3 ГП: нифедипин короткого действия - 30%, верапамил короткого действия - 25% и амлодипин - 23%; пролонгированные формы нифедипина пользовались предпочтением только у 8% опрошенных врачей, и доля предпочтений пролонгированных антагонистов кальция составила 45%.

Анализ приверженности врачей к назначению ГП из группы диуретиков выявил, что 30% врачей предпочитают использовать фуросемид; доля гипотиазида составила 32% и нового тиазидоподобного диуретика индапамида - 23%. Кроме того, 5% врачей продолжают отдавать предпочтение использованию верошпирона с гипотензивной целью (рис. 5).

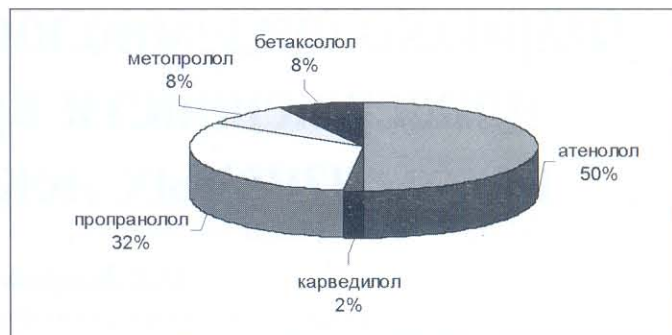


Рис. 3. Приверженность врачей к назначению различных β-адреноблокаторов.

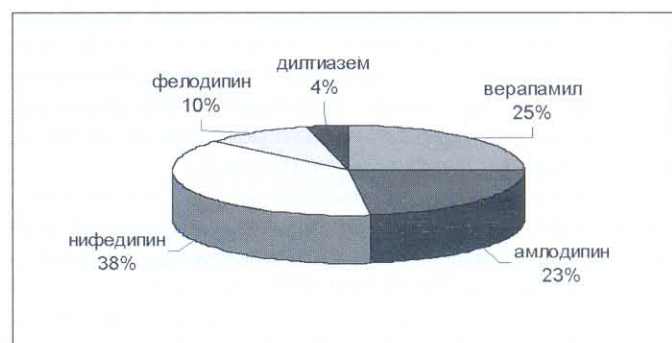


Рис. 4. Приверженность врачей к назначению различных антагонистов кальция.

Среди приверженности врачей к назначению некоторых современных ГП оказалось, что атенолол и эналаприл используют при назначении все опрошенные врачи. Нифедипин SR назначают 72 из опрошенных, амлодипин - 67, дилтиазем SR - 41, индапамид - 38, пропранолол SR - 32 врача. Реже других врачи назначают периндоприл - 31 человек, метопролол - 20, рамиприл - 12, лозартан - 11 и моэксиприл - всего 2 человека (рис. 6).

По данным опроса врачей относительно используемых доз ГП атенолол наиболее часто назначается в дозе 50 мг (60%), реже - 25 мг (24%) и 100 мг назначают 16% опрошенных врачей. Метопролол: 82% врачей отдают предпочтение дозе 50 мг и 18% - дозе 100 мг.

При назначении амлодипина большинство опрошенных врачей используют дозу 5 мг (62%) и 10 мг (28%); дилтиазема - 120 мг (46%), 90 мг (29%) и 180 мг назначают 25% опрошенных врачей.

При опросе о назначаемых дозах эналаприла 51% опрошенных врачей ответили, что они назначают его в дозе 20 мг, 41% врачей - в дозе 10 мг, 7% врачей - в дозе 40 мг и 1% врачей - в дозе 5 мг. Рамиприл 21% врачей назначают в дозе 1,25 мг; 50% - в дозе 2,5 мг и 29% - в дозе 5 мг; моэксиприл 50% врачей назначают в дозе 15 мг и 50% - в дозе 7,5 мг; периндоприл 74% врача назначают в дозе 2 мг и 26% - 4 мг.

Лозартан 39% назначают в дозе 50 мг и 61% - в дозе 25 мг.



Рис. 5. Приверженность врачей к назначению различных диуретиков.

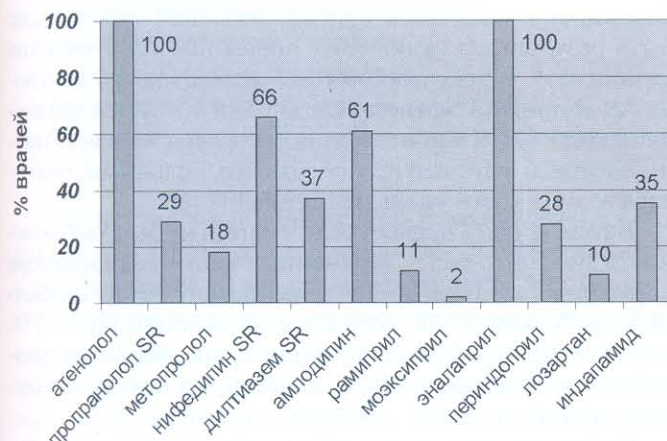


Рис. 6. Частота назначения современных ГП.

Изучение частоты использования монотерапии или комбинированной терапии показало, что подавляющее большинство врачей (87,3%) монотерапию назначают в случае мягкой гипертонии, без поражения органов мишеней АГ. 61% из опрошенных врачей назначают монотерапию преимущественно молодым пациентам, 39% - пожилым (рис. 7).

Комбинированную терапию назначают 100% врачей при тяжелой гипертонии, с органическими нарушениями, из которых 77% врачей ответили, что в основном это пожилые люди, а 23% врача - молодые.

При умеренной гипертонии монотерапию назначают 42% из опрошенных врачей и 24,5% ответили, что в основном пациенты получают комбинированную терапию.

Обсуждение. Первые разрозненные эпидемиологические данные о ГП были получены в 90-е годы XX века, но носили хаотичный, несистематизированный характер. Однако все они свидетельствовали о высокой частоте применения ГП центрального механизма действия (клофелин и резерпин) - до 40% (табл.1).

Недостатком этих данных является то, что они не дают полного представления, насколько рационально

ГП назначаются больным с АГ (какие ГП, в каких дозах, в каком режиме).

Наше исследование, проводимое спустя 3 года, свидетельствует о положительных тенденциях в фармакотерапии АГ. Так, доля препаратов центрального механизма действия составила всего 5% по опросу врачей Московского региона, в подавляющем большинстве приверженность врачей направлена на 4 группы ГП: ингибиторы АПФ, β -блокаторы, антагонисты кальция и диуретики. Близкие результаты показало фармакоэпидемиологическое исследование в Саратовской области (1999), где приверженность врачей к назначению препаратов центрального механизма действия составила 14% [3]. Вместе с тем, имеется и некоторое непонимание врачей в использовании конкретных препаратов и их лекарственных форм у больных с АГ. Так, не оправдано применение ГП с короткой продолжительностью действия (нифедипина, верапамила, дилтиазема, пропранолола, каптоприла), так как для длительного лечения больных с АГ необходимо обеспечивать стабильный гипотензивный эффект в течение 24 часов с минимальной кратностью дозирования (1-2 раза в сутки) [4]. Среди диуретиков необходимыми фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками обладают только тиазидные (гидрохлортиазид) и тиазидоподобные (хлорталидон, индапамид) препараты; фуросемид и спиронолактон не могут быть препаратами выбора для длительной фармакотерапии АГ. Вместе с тем, прослеживается и другая крайность - очень высокая, наибольшая по сравнению с другими группами ГП, приверженность врачей к назначению ингибиторов АПФ. Безусловно, что ингибиторы АПФ обладают множеством важных дополнительных фармакодинамических, органопротективных, метаболических эффектов среди всех ГП, но существенно отличаются и более высокой стоимостью. Поэтому при выборе ингибиторов АПФ необходимо взвешивать их преимущества у отдельных категорий больных с АГ (сопутствующий сахарный диабет, перенесенный инфаркт миокарда и др.) с ожидаемой экономической эффективностью.

Таблица 1.

Частота назначения разных групп ГП по Московскому региону (%)

Гипотензивные препараты	Юренев А.П., 1993	Юренев А.П., 1996	Лазебник Л.Б., 1997
Препараты центрального механизма действия	60	16	40
β -блокаторы	7	21	9
Ингибиторы АПФ	5	21	24
Антагонисты кальция	16	26	17
Диуретики	5	0	8

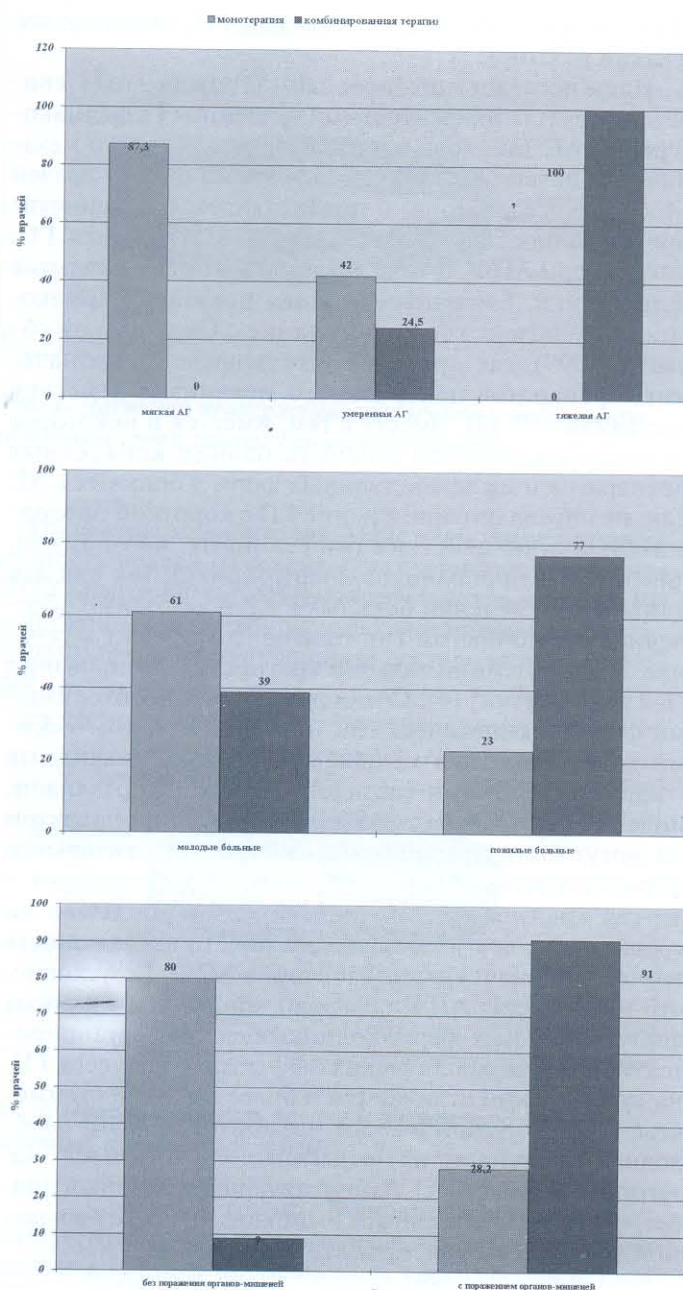


Рис. 7. Приверженность врачей к назначению монотерапии и комбинированной терапии больным с АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. McMahon A.D., McDonald T.M. Design issues for drug epidemiology// Br.J.Clin.Pharmacol. - 2000, v.50, - p. 419-425.
2. Gasse C., Stieber J., Doring A. Et al. Population trends in antihypertensive drug use: results from the MONICA Ausburg project 1984 to 1995 (pharmacoepidemiology report)// J.Clin.Epidemiol. - 1999, v. 52, № 7, - p. 695-703.
3. Шварц Ю.Г., Наумова Е.А. Амбулаторное лечение артериальной гипертензии. Мнения врачей, назначения и реальное потребление антигипертензивных препаратов. Клиническая фармакология и терапия, 2000, 4, 19-21.
4. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации (ДАГ 1). Клиническая фармакология и терапия, 2000, 9, 5-29.
5. Ambrosioni E. Pharmacoeconomics of hypertension management: the place of combination therapy// Pharmacoeconomics, - 2001, v.19, № 4, - p. 337-347.
6. Kaplan N.M. Low dose combinations in the treatment of hypertension: theory and practice.// J.Hum.Hypertens., -1999, v.13, - p.707-710.

Анализ приверженности врачей к дозам ГП показал положительную тенденцию к назначению ГП в малых и умеренных дозах, что согласуется с современными рекомендациями по лечению АГ [4].

С помощью опроса врачей были получены данные о месте комбинированной терапии у больных с АГ. Так, врачи предпочитают назначать комбинированную терапию больным с более высоким уровнем АД, с наличием поражения органов-мишеней и пожилым лицам. Это вполне оправдано с позиции рациональной фармакотерапии АГ [5]. Полиэтиологичность и гетерогенность пусковых патогенетических механизмов АГ создал условия к тому, что препарат, воздействующий на один механизм, может вызвать дисбаланс в других системах организма, участвующих в регуляции АД, модифицируя результирующий гипотензивный эффект. Кроме того, прогрессирование заболевания и вовлечение органов-мишеней может также быть результатом включения новых патогенетических механизмов. В этих условиях для эффективного контроля АД и предупреждения осложнений требуется комбинация двух ГП. Комбинированная терапия АГ имеет преимущества и в лучшей переносимости больными, благодаря возможности уменьшения доз ГП [6].

В то же время в нашем исследовании не было возможности получить более уточненные данные о характере комбинированной терапии (фиксированные или свободные комбинации ГП, комбинации двух или более ГП, дозы комбинируемых ГП), что предстоит сделать в дальнейшем. Эти вопросы будут включены в анкету для опроса врачей.

Таким образом, проведенный фармакоэпидемиологический анализ ГП позволил оценить исходный уровень подготовки врачей к внедрению современных международных рекомендаций по фармакотерапии АГ и определить пути повышения эффективности лечения больных с АГ. Методом контроля могут служить ежегодные фармакоэпидемиологические исследования, охватывающие не только Московский регион, но всю страну.

Типы и методы проведения научного анализа исходов

Ю.Ю. Чурилин

Центр фармакоэкономических исследований, Москва

Клиническая ценность каждого лекарственного препарата определяется его эффективностью, переносимостью и безопасностью. В связи с появлением большого количества препаратов на фармрынке у медицинских работников есть возможность выбора оптимальной терапии с точки зрения фармакоэкономической оценки. Для этого используются различные типы научного анализа исходов. Ниже представлены четыре основных типа научного анализа исходов:

- анализ минимальных затрат или анализ всех издержек;
- анализ эффективности и затрат;
- анализ полезности и затрат;
- анализ затрат и результатов.

Приемлемое соотношение стоимости и эффективности и/или стоимости и полезности в некоторых странах стали необходимым условием для включения в лекарственные формуляры, дотируемые государством.

Ряд исследований по анализу исходов лечения осуществляется с проведением проспективных клинических испытаний на контрольных группах. Испытуемые включаются в группы лечения по принципу случайной выборки, а ход их лечения отслеживается во времени. Эти исследования могут проводиться слепым методом с двойным контролем. Конечные цели и методы анализа определяются на этапе планирования исследования.

Эффективность использования медицинских услуг в естественных условиях подвергается мониторингу в течение заранее фиксированного периода времени. Естественные условия составляют важную отличительную черту научного анализа исходов лечения. При традиционных клинических исследованиях частота визитов испытуемых, количество применяемых процедур и вариантов лечения определяются Протоколом исследования. В противоположность этому анализ лечебных исходов в естественных условиях предполагает подсчет параметров применения медицинских услуг без учета влияния методов исследования, так как пациенты посещают медицинские учреждения в соответствии с наработанной практикой последних. Сбор данных о проспективных клинических исследованиях, проводимых в естественных условиях, может поставить перед исследователями совершенно новые вопросы.

Гораздо чаще проводятся ретроспективные клинические исследования, подразумевающие анализ данных уже завершенных исследований. Типичным случаем является отбор и оценка информации о пациентах, получавших интересующее исследователя лечение. На основании данных о результатах двух разных видов лечения составляются две группы. В зависимости от цели исследования анализируются сведения, полученные при визитах

к врачу, а также сведения об оказании медицинских услуг иного характера. Эти клинические исследования осуществляются в условиях организованной системы медицинской помощи и при наличии данных по продолжительным клиническим исследованиям.



Рис. 1. Общепринятые типы научного анализа исходов.

Продолжительные клинические исследования (longitudinal studies) могут быть рандомизированными или нерандомизированными и предполагают наблюдение пациентов в течение продолжительного времени.

Анализ минимальных затрат
(CMA - Cost-minimization analysis)

Клинические исследования по критерию минимальных затрат предназначены для определения меньших затрат на реализацию одного из двух или более методов лечения. При этом их клиническая эффективность либо

известна, либо считается эквивалентной. При проведении таких исследований учитываются все виды медицинского обслуживания, относящиеся к каждому методу лечения, и определяются затраты на них.

Расчет производится по следующим формулам:

$$CMA = DC_1 - DC_2$$

или

$$CMA = (DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_1),$$

где

CMA - показатель разницы затрат;

DC₁ - прямые затраты при применении 1-го метода;

IC₁ - косвенные затраты при применении 1-го метода;

DC₂ и IC₁ - соответственно прямые и косвенные затраты при применении 2-го метода.

Пример клинического исследования с помощью анализа минимальных затрат. Критерий минимальных затрат можно использовать, например, для сравнения двух эффективных гипохолестеремических средств. При таком исследовании накапливаются данные по результатам лечения двух групп испытуемых, получающих один из препаратов. Если у одного из препаратов оказывается больше неблагоприятных реакций, пациентам могут потребоваться дополнительные визиты в медицинские учреждения. Связанные с этим затраты, включая дополнительные диагностические исследования, обязательно отразятся на повышении стоимости лечения данным препаратом. Розничная цена каждого препарата также учитывается при проведении клинического исследования по критерию минимальных затрат.

Клиническое исследование, предназначенное для оценки затрат на один метод лечения без сравнения его с каким-либо другим, можно назвать Анализом всех издержек. Исследование, учитывающее все прямые и косвенные затраты, связанные с лечением какого-либо конкретного расстройства без учета метода лечения, называется Анализом затрат на препарат против конкретной болезни. Полученная в ходе такого анализа информация может оказаться полезной для фармацевтической компании, приступающей к разработке лекарственного средства, имеющего соответствующие показания. Данные анализа всех издержек помогают определить, достаточна ли финансовая прибыль от продажи исследуемого препарата. Эти данные могут быть также полезны при продвижении на рынок лекарства, использование которого снижает затраты на медицинское обслуживание.

Анализ эффективности и затрат (CEA - Cost-effectiveness analysis)

Наиболее привычным и, возможно, наиболее полезным видом клинических исследований исходов лечения является Анализ эффективности и затрат. При этом

сравниваются общие затраты на весь объем медицинских услуг, связанных с разными видами лечения, с их клиническими эффектами. Анализ эффективности и затрат основывается на исследованиях путем анализа минимальных затрат с учетом как эффективности, так и затратности метода лечения. Это помогает выделить те виды лечения, которые, вероятно, будут дороже, но которые сбалансированы благодаря большей клинической эффективности.

Данный тип анализа рассчитывается по формуле:

$$CEA = (DC + IC) / Ef,$$

где

CEA - соотношение «затраты-эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности, например, на одного вылеченного больного);

DC - прямые затраты,

IC - непрямые затраты,

Ef - эффективность лечения (процент вылеченных больных).

Пример исследования с помощью анализа эффективности и затрат. Для сравнения могут быть выбраны два лекарства для борьбы с недержанием мочи. Главной конечной целью определения эффективности лекарственного средства является поддержание определенного уровня качества жизни пациента. Для оценки этого уровня по стандартной схеме отбираются обоснованные показатели, включая субъективную оценку пациента. Другой конечной целью является определение затрат на весь объем медицинского обслуживания, относящийся к лечению данной патологии. В него обязательно входят визиты к врачу, лабораторные тесты, хирургическое вмешательство или другие дополнительные средства лечения.

Если в результате затраты на лечение оказались сходными, но одна группа пациентов обращалась за помощью к хирургу чаще, чем другая, то результаты лечения по критерию эффективности будут, безусловно, разными. Один из альтернативных вариантов может оказаться более дорогостоящим и, тем не менее, он может быть более эффективным по отношению к затратам. Эффективность затрат не обязательно совпадает с экономией затрат.

Единицы, используемые для измерения эффективности, обычно соотносятся с соответствующими показателями к использованию лекарственного средства. Для оценки потенциальных результатов лечения обычно применяется система характеристик, включающая снижение уровня смертельных исходов, выписку из больницы в жизни- и работоспособном состоянии и новые годы жизни, приобретенные после лечения. Для хронических заболеваний нефатального характера эта система является менее объективной. В этом случае могут использоваться характеристики качества жизни.

Это уместно по отношению к любому расстройству, снижающему функциональные возможности пациента, в частности, к психическим заболеваниям, болезням органов дыхания, неврологическим расстройствам. В настоящее время ведется работа по совершенствованию стандартных характеристик, относящихся к уровню качества жизни.

Клинические исследования по оценке эффективности затрат имеют серьезные теоретические перспективы, однако на практике их использование ограничено. Проспективные разработки в параллельных группах могут оказаться дорогостоящими и отнимают много времени. Например, при хронических заболеваниях необходимо продолжать исследования до окончания лечения в течение продолжительного периода времени. Кроме того, достаточно трудно сформировать группы с точными критериями сравнения. Затраты на наблюдение выбранной для сравнения группы могут быть сокращены, если имеются надежные данные о затратах на лечение, к примеру, информация о результатах предыдущих клинических исследований по критерию минимальных затрат. Однако данные по выбранной для сравнения ретроспективной группе могут уменьшить обоснованность выводов по проведенному клиническому исследованию.

Анализ эффективности и затрат является весьма действенным методом экономической оценки лекарственных средств. Но при этом он обладает двумя основными недостатками, ограничивающими его применение в определенных условиях. Эти ограничения состоят в следующем: а) будучи одномерным, он не может использоваться для сравнения различных видов врачебного вмешательства, которые оказали разное воздействие на состояние здоровья; б) указывая наиболее эффективный путь действия, он не позволяет определить его общественную полезность.

Анализ полезности и затрат (CUA - Cost-utility analysis)

Для случаев, когда врачебное вмешательство дает многомерные результаты, экономисты разработали метод анализа по критерию «стоимость-полезность», пытаясь интегрировать данные измерений различных эффектов в одну шкалу.

Анализ полезности и затрат представляет собой тип клинического исследования по критерию эффективности затрат, который переводит клинический исход лечения в плоскость его «полезности». Она определяется как некая преференция (предпочтение, преимущество) пациента. Для измерения полезности затрат широко применяется критерий отношения количества лет продолжительной жизни к ее качеству (Quality-Adjusted-Life-Years - QALY). Это позволяет охарактеризовать проводимое ле-

чение путем прогнозирования особенностей и качества предстоящей жизни, которые можно ожидать в течение прогнозируемого срока выживания. Другими словами, это сопоставление количества лет жизни с уровнем ее качества на данный срок.

При проведении этих исследований затраты на лечение сопоставляются с критерием полезности (QALY). Например, исследователи могут указать, что новая технология будет стоить (или сэкономить) 100 000 долларов по отношению к критерию QALY, полученному в результате анализа. При наличии таких данных появляется возможность сравнить разные терапевтические курсы, опираясь на учет затрат на лечение (сбережение средств) по отношению к критерию QALY.

Расчет полезности и затрат производится по следующим формулам:

$$CUA = ((DC1 + IC1) - (DC2 + IC2)) / (Ut1 - Ut2)$$

или

$$CUA = (DC + IC) / Ut,$$

где

CUA - показатель приращения затрат на единицу полезности, соотношение «затраты-полезность» (т.е. стоимость единицы полезности, например, одного года качественной жизни);

DC1 и IC1 - прямые и косвенные затраты при 1-м методе лечения;

DC2 и IC2 - прямые и косвенные затраты при 2-м методе лечения;

Ut1 и Ut2 - утилитарность при 1-м и 2-м методах лечения.

Пример использования анализа полезности и затрат. При лечении больных раком мочевого пузыря *in situ* два лекарства уже доказали свою способность к увеличению периода выживаемости. Препарат А увеличивает его на два года, а препарат В - на четыре года. Однако болезненные ощущения, связанные с применением препарата В, снижают способность пациента работать или активно проводить свободное время, в силу чего снижается качество жизни пациента. Ознакомившись с этими данными, некоторые пациенты могут выбрать препарат А, предпочитая жить меньше, но иметь при этом более высокое качество жизни.

Таким образом, акцент делается не только на клиническую эффективность, но и на оценку полезности лекарственного средства для пациента.

Анализ затрат и результатов (CBA - Cost-benefit analysis)

Другим видом клинического исследования по критерию эффективности затрат является анализ затрат и результатов. Он позволяет компенсировать второй

Типы клинических исследований исходов

Вид анализа	Характеристика исходов лечения	Критерий затрат
Минимальные затраты (все издержки, стоимость лечения)	Предполагается, что все курсы лечения имеют эквивалентные результаты; исходы лечения не измеряются	Денежное выражение прямых и косвенных эффектов
Эффективность и затраты	Описание эффектов, достигаемых посредством обычной клинической практики; группы отражают конкретные случаи	
Полезность и затраты	Стандартизированные характеристики полезности, в частности, отношение количества лет продленной жизни к её качеству (QALY)	
Затраты и результаты	Денежное выражение исходов лечения	

недостаток анализа эффективности и затрат (СЕА), связанный с невозможностью оценить общественную ценность лекарственного средства. В этом случае за единицу оценки клинических результатов, связанных с тем или иным методом лечения, принимается денежный эквивалент. Таким образом, можно сравнивать прямые затраты на лечение с денежным выражением непосредственного эффекта от клинического результата. Такой способ сравнения представляется логичным, однако существует разногласие в оценке подобных результатов: как, например, в денежном выражении представить сохраненную жизнь или дополнительные годы жизни? В силу этих и многих других трудностей анализ затрат и результатов используется редко.

Пример использования анализа затрат и результатов.

— Были подсчитаны затраты, связанные с новым методом терапии артериальной гипертонии. Обнаружено снижение числа смертельных исходов в группе получавших данное лечение по сравнению с пациентами, не прошедшими данный курс. Проведение анализа по критерию затрат и результатов потребовало выразить в долларах увеличение жизни пациента при использовании нового курса лечения, после чего можно сопоставить полученный эффект с затратами на лечение артериальной гипертонии данным методом.

Перспектива научного исследования определяет план исследования. Научное исследование с использованием анализа исходов должно организовываться и планироваться исходя из представления о предстоящей работе. Исследования обычно осуществляются с учетом маркетинговых задач, однако решения по оплате лечения поразному принимаются разными участниками лечебного процесса – пациентами, отдельными врачами, государственными организациями здравоохранения, третьими сторонами в лице страховых компаний, а также учреждений, обеспечивающих медицинскую помощь. План исследования и затраты, закладываемые в смету проведения анализа, должны соответствовать целям и задачам той группы, которая, как ожидается, будет использовать результаты исследования.

Виды затрат. В ходе клинического исследования ис-

ходов подсчитываются два вида затрат: прямые и косвенные. Примеры прямых и косвенных затрат приведены в табл. 2. Прямые затраты отражают расходы на продукты и услуги как медицинского, так и немедицинского характера. Косвенные затраты не требуют указания прямых расходов, однако они, безусловно, имеют экономическую составляющую.

Экономическая составляющая по отношению к обществу. Учреждениям здравоохранения и другим государственным учреждениям безразличны затраты, связанные с тем или иным заболеванием или лечением, равно как и их влияние на качество жизни. При проведении исследований, имеющих подобную социальную составляющую, исследователи должны подсчитывать все прямые и косвенные затраты.

Для достижения большей гибкости в использовании получаемых данных важно отделять затраты немедицинского характера от медицинских затрат. При этом все они должны найти отражение в социальной составляющей, поскольку даже косвенные затраты оказывают влияние на общество через соответствующие налоги и снижение трудоспособности.

Экономическая составляющая со стороны плательщика. Государственные и частные страховые компании являются фактическими покупателями оплачиваемых видов лечения. Их основная забота – прямые медицинские затраты. Прямые немедицинские затраты имели бы для них значение только в том случае, если бы страховка покрывала и эти затраты. Организации медицинского обслуживания и другие учреждения здравоохранения являются страхователями. Они принимают на себя ту долю экономической составляющей со стороны плательщика, которая связана с прямыми медицинскими затратами.

Государственные органы медицинского страхования интересуют затраты на лечение в долгосрочной перспективе. Если сегодня стоимость лечения является высокой, но в течение жизни пациентов она имеет тенденцию к снижению, то органы страхования получают в будущем экономическую выгоду.

Так, в США члены американских организаций медицин-

Таблица 2.

Категории затрат при исследовании исходов

Виды затрат	Примеры затрат
Прямые медицинские затраты (товары и услуги)	• Госпитализация • Лекарственные препараты • Лабораторные тесты • Рентгенологические процедуры • Визиты к врачам • Медицинская помощь на дому • Затраты на приготовление лекарства в аптеке • Услуги и материалы, используемые персоналом клиники
Прямые немедицинские затраты (требующиеся в связи с заболеванием)	• Питание • Транспорт • Предоставление помещения • Спецдежда и материалы
Косвенные затраты (имеющие экономическую составляющую)	• Потеря трудоспособности • Снижение заработка • Работоспособность, утраченная во время болезни и восстановленная благодаря лечению • Преждевременная смерть

Таблица 3.

Информация об экономической составляющей лечения

Экономические составляющие исследования	Наиболее существенные затраты
Общество * Программы государственного здравоохранения	* Все прямые кратковременные и косвенные затраты * Все долговременные прямые и косвенные затраты * Влияние на качество жизни
Плательщики * Частная страховая компания * Правительственная программа страхования * Организации здравоохранения	* Прямые кратковременные затраты
Услуги учреждений здравоохранения * Частнопрактикующий врач * Организации здравоохранения	* Влияние на качество жизни * Прямые кратковременные затраты (медицинское обслуживание)
Пациент	* Влияние на качество жизни * Прямые и косвенные затраты, оплачиваемые наличными средствами

ского обслуживания (Heath Maintenance Organizations - НМО) считают необходимым изменять планы в среднем один раз в два года. Это ограничивает интерес страхователей этих организаций в инвестициях в дорогостоящие виды лечения с целью сэкономить финансовые средства в будущем.

Экономическая составляющая со стороны организаций, предоставляющих медицинские услуги. Частные врачи традиционно не интересуются затратами на лечение, особенно если пациенты застрахованы в частном порядке. С точки зрения экономической составляющей их больше интересуют факторы, влияющие на качество жизни пациентов. Некоторые учреждения здравоохранения, такие как организации обеспечения медицинской помощью, а также врачи системы государственного здравоохранения одинаково оценивают значение обоих аспектов экономической составляющей - как со стороны учреждений здравоохранения, так и со стороны плательщиков - поскольку они и

организуют медицинскую помощь пациентам, и оказывают необходимые медицинские услуги. Частные врачи в странах, имеющих государственную систему страхования здоровья, должны оказывать медицинские услуги, уделяя основное внимание экономической составляющей. И частным, и государственным медицинским учреждениям далеко безразлично качество жизни пациентов, но их деятельность в большей степени мотивирована уровнем затрат на медицинское обслуживание.

Экономическая составляющая со стороны пациента. В целом итоговые факторы, влияющие на качество жизни, наиболее важны для пациента, особенно при наличии страховки или членства в системе государственного здравоохранения. С точки зрения экономической составляющей для пациента наибольшее значение имеют не компенсируемые расходы, которые обычно составляют прямые немедицинские затраты, а косвенные личные затраты. В тех пределах, в которых пациент

имеет возможность выбирать вид лечения, он, вероятно, предпочтет то, которое принесет максимальную пользу с точки зрения качества жизни независимо от затрат. Личные предпочтения пациента имеют решающее значение при принятии решения о лечении как у частнопрактикующих врачей, так и в учреждениях здравоохранения.

Информация о видах затрат и влиянии лечения, полученная в ходе клинических исследований исходов и имеющая наибольшее значение для каждой из сторон, обобщена в табл. 3. Необходимо иметь в виду, что та или иная сторона принимает во внимание более чем одну экономическую составляющую.

Проведение исследования исходов в процессе клинической разработки. Для фармацевтической компании есть два варианта изучения исходов. Первый - сбор данных об исходах в рамках традиционной системы клинических испытаний, второй - независимо от нее. Использование данных об оценках исходов в процессе проведения клинических разработок имеет как положительные, так и отрицательные стороны.

Положительные стороны одновременного проведения анализа исходов и клинических разработок

- Представляется более эффективным собирать данные об испытуемых, уже вовлеченных в процесс научного исследования.
- Одновременное выполнение двух задач исследования открывает возможность проводить исследование исходов по плану параллельных групп.
- Данные об эффективности и безопасности лекарственных средств могут напрямую сравниваться с данными об оценке как экономических факторов, так и качества жизни, получаемых непосредственно от пациентов.

- Показатели качества жизни будут с большей вероятностью надежными и обоснованными, если испытуемые будут отобраны по принципу случайной выборки.

Отрицательные стороны одновременного проведения двух типов исследования

- Трудно оценить эффективность оказания медицинских услуг вне естественных условий. Визиты, ограниченные требованиями Протокола, искажают общую картину эффективности медицинского обслуживания пациента, а следовательно, и представление о затратах. Например, испытуемый, озабоченный вопросом оплаты, может ждать очередного запланированного визита вместо того, чтобы обратиться к врачу самому либо позвонить и задать интересующие его вопросы. Экономическая эффективность, оцениваемая по контрольным клиническим испытаниям препарата, не будет надежно обоснована.

- Исследователи отрицательно относятся к сбору дополнительных данных, которые могут расцениваться как не имеющие отношения к делу.

- Многие клинические испытания могут оказаться

недостаточно продолжительными, чтобы оценить влияние лечения на качество жизни в течение длительного времени. Их продление для получения подобных результатов привело бы к увеличению сроков разработки препарата. Этого можно избежать путем продолжения сбора данных о результатах экономического характера после того, как сбор данных по клиническим параметрам уже завершен.

Технология моделирования использует положения из области экономики и психологии поведения для прогнозирования последствий, которые могут иметь место в реальной жизни. Вы можете накапливать соответствующую информацию, на основе которой специалист, проводящий анализ исходов, может моделировать итоговые оценки, имеющие реальное экономическое содержание. Благодаря построению модели на основе исходных данных она может стать более достоверной. Однако имеются различия в оценке приемлемости технологии моделирования со стороны муниципальных органов и со стороны учреждений здравоохранения. Специалист, проводящий анализ исходов, знает, в какой степени технология моделирования может помочь Вам при проведении исследования в конкретной стране или международно-го исследования.

Результаты исследования привлекают гораздо больше внимания, нежели исследовательская деятельность как таковая. Частично это происходит в силу низкой осведомленности. В то же время это объясняется наличием следующих негативных обстоятельств:

- Исследование исходов может быть очень дорогостоящим.

- Исследование исходов может занять несколько лет, если задача оценить исходы ставится в долгосрочной перспективе.

- Еще никому не удалось точно установить, какую информацию будут использовать плательщики, учреждения здравоохранения и ценообразующие органы в качестве решающей.

- До настоящего времени не разработана общепринятая модель оценки исходов.

- Проведение дорогостоящего и длительного исследования является рискованным, когда результаты непредсказуемы. Обнаружение безопасного и эффективного продукта, имеющего меньший коэффициент по критерию эффективности затрат по сравнению с другим продуктом, могло бы положительно отразиться на потенциале рынка.

- Область исследования исходов находится в процессе развития, и на этом пути редко можно встретить полное взаимопонимание.

Использование данных об исследовании исходов при разработке проектных планов. Организация, проводящая исследования исходов, должна быть хорошо оснащена. Необходимы специализированные группы, которые оказывают помощь руководителям проектов в планирова-

нии и проведении исследований исходов. По мере определения потребностей и возможностей для исследований нового препарата следует подобрать или пригласить соответствующих специалистов и консультантов в Вашу организацию. В процессе разработки продукта необходимо рассмотреть экономические аспекты его применения.

Уже на самом раннем этапе планирования клинической разработки и маркетинга необходимо проанализировать экономические аспекты использования нового продукта. Если нет данных о затратах при его использовании по показаниям для лечения конкретного заболевания, то следует провести соответствующее исследование. Если экономические преимущества препарата неизвестны, целесообразно организовать исследования по технологии моделирования и вероятностного прогнозирования до начала полномасштабного исследования. Данные по затратам на лечение заболевания (анализ всех издержек) могут помочь прогнозировать уровень этих затрат, обеспечивая продвижение лекарственного препарата на рынок.

Использование результатов исследования исходов

- Продвижение на рынок более перспективного препарата по сравнению с используемыми в практике.
- Поддержка больниц, государственных медицинских учреждений и организаций медицинского обслуживания в принятии необходимых решений по формированию формуляров лечения.
- Обеспечение лиц и организаций, осуществляющих закупку лекарственных средств, необходимыми данными по вопросам ценообразования.
- Установление приемлемых цен на лекарства в странах, имеющих органы ценообразования.

После определения приемлемых способов применения результатов исследования по лекарственному препарату необходимо получить консультацию специалиста, проводившего исследование исходов. Конечные результаты экономического характера могут быть менее объективными по сравнению с конечными результатами исследования эффективности. Опираясь на обоснованные экономические критерии, опытный эксперт определит разницу между исследованием, имеющим незначительный эффект (или не имеющим такового), и исследованием, дающим обоснованные положительные результаты. Специалисты по исследованию исходов располагают информацией относительно обоснованных и надежных критериев экономического характера. Они могут разработать метод экономического анализа, способный обеспечить достижение целей соответствующего исследования.

Новые тенденции регулирующих органов различных стран. В настоящее время правительства различных стран в сотрудничестве с представителями местной фармацевтической промышленности разрабатывают Правила экономической оценки лекарственных средств для произ-

водителей. Несмотря на различия в порядке ценообразования и компенсации затрат на лекарственные средства в разных странах, эти разработки имеют некоторые общие черты. Наиболее важное свидетельство интереса к таким Правилам – предоставление экономических данных для обоснования заявок на компенсацию затрат на лекарственные средства. Для фармацевтической промышленности стало общим правило предоставлять информацию не только о безопасности, эффективности и качестве новой продукции, но и о ее стоимости. В результате этого требования экономический анализ лекарственных средств получил более широкое распространение.

Правила экономической оценки лекарственных средств могут служить различным целям. В Австралии проведение экономической оценки требуется от фармацевтических фирм в случае, если они выходят с заявкой о возмещении затрат на свою продукцию. Правила могут быть использованы для применения методических и этических стандартов в практике экономической оценки лекарственных средств, что позволяет обойтись без официального давления. Правительство получает выгоду от введения этих правил, поскольку они могут быть использованы для контроля расходов на лекарственные средства или для обеспечения рационального распределения фондов с целью получения наибольшей прибыли. Наконец, содействие повышению эффективности системы выдачи льготных рецептов на лекарственные средства подкрепляет целесообразность введения правил. Экономическая оценка лекарственных средств необходима и для формирования национального справочника лекарственных средств, субсидируемых правительством.

Правила, согласно которым результаты исследования исходов с помощью анализа эффективности и затрат (СЕА) должны предоставляться после того, как продемонстрированы безопасность, эффективность и качество лекарственного средства, могут стать барьером, который необходимо преодолеть. С одной стороны, производители могут возражать против дополнительных расходов, связанных с проведением экономического анализа и предоставлением дополнительных сведений к документам, подаваемым с заявкой на регистрацию лекарства. С другой стороны, Правила устанавливают стандарты на порядок применения экономических критериев и уточняют процедуру принятия решения о предоставлении субсидий. Кроме того, при наличии конкуренции на фармацевтических рынках экономическая оценка лекарственных средств может оказаться важным инструментом маркетинга. Поэтому промышленность может поддерживать их разработку, но официальное требование о введении таких Правил в обычную практику не должно быть обязательным.

Фармакоэкономический анализ эффективности применения актовегина, кавинтона и трентала у больных с дисциркуляторными энцефалопатиями

Е.И. Чуканова

Кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета РГМУ, Москва

Материальные возможности государства и, соответственно, финансирование здравоохранения ограничены. Подобная ситуация наблюдается не только в России, но и в других странах.

Современный подход в области лекарственного обеспечения связан с контролем постоянного увеличения расходов на внедрение новых препаратов и других медицинских технологий. На первый план выводится рациональное использование средств, основанное на фармакоэкономическом анализе. Такой анализ базируется на принципах доказательной медицины, сопоставлении затрат на фармацевтические продукты и последствия их применения (влияние на течение заболевания, трудоспособность, предупреждение инвалидизации).

Особое значение фармакоэкономические исследования приобретают в связи с проблемами лечения широко распространенных заболеваний, приводящих к инвалидизации, утрате трудоспособности, увеличению расходов на медико-социальные и социальные мероприятия и выплаты. Становится понятной актуальность проведения фармакоэкономических исследований, посвященных профилактике и лечению сосудистых заболеваний головного мозга, приводящих в большом проценте случаев к инвалидизации пациентов и смертности.

Осознание обществом масштабов потерь материальных ресурсов является важным моментом в построении эффективных и экономических моделей профилактики и лечения хронических заболеваний, в частности, дисциркуляторных энцефалопатий. В США расходы на медицинскую помощь и реабилитацию больных с инсультом достигают 15-20 млрд. долларов в год, причем две трети этой суммы идет на стационарное лечение. Проблемы лечения и профилактики дисциркуляторных энцефалопатий не только медицинского, но и экономического порядка стоят в нашей стране очень остро, привлекая пристальное внимание фармакологов, клиницистов и организаторов здравоохранения. К сожалению, часто при лечении больных применяются дорогостоящие средства, не имеющие преимуществ перед более доступными по цене препаратами той же направленности дей-

ствия. Кроме того, используются лекарственные вещества с большим количеством неблагоприятных реакций, что приводит к увеличению расходов на лечение; практикуется также частая смена медикаментозных средств до наступления значимого эффекта, отмечаются случаи полипрагмазии.

Концептуальные основы развития профилактической медицины включают вопросы организации диспансерного наблюдения больных, составляющих группы риска, наличия или развития сосудистой патологии, на качественно новом уровне, с разработкой экономических выверенных стандартов диагностики и лечения.

При выработке стандартов применения препаратов - и для профилактики, и для лечения - в первую очередь должна определяться экономическая целесообразность их использования, связанная с клиническим эффектом, количеством побочных действий и осложнений, многогранностью действия препарата, совместимостью с другими лекарствами и его стоимостью.

Таким образом, для организации профилактической медицины в сложных экономических условиях России требуется проведение фундаментальных фармакоэкономических исследований, основной целью которых должна стать экономическая оценка лекарственных средств и медицинских технологий.

В настоящем исследовании изучалось соотношение стоимости и эффективности лечения больных с дисциркуляторной энцефалопатией препаратами актовегин, кавинтон и трентал с помощью фармакоэкономического анализа («затраты-эффективность»).

Задачи исследования включали в себя:

1. Изучение клинической эффективности кавинтона, трентала и актовегина
2. Определение стоимости лечения данными препаратами с учетом их эффективности, количества осложнений и неблагоприятных реакций при их применении.
3. Сравнительную оценку экономической эффективности применения препаратов трентал, кавинтон и актовегин у больных с дисциркуляторной энцефалопатией.

Таблица 1.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ ПО ДИАГНОСТИЧЕСКИМ ШКАЛАМ
В НАЧАЛЕ ИССЛЕДОВАНИЯ (В БАЛЛАХ)

Препарат	Шкала Линдмарк	Шкала GBS	Шкала MMSE
Актовегин	379,6±14,1	39,2±8,1	19,69±5,0
Кавинтон	377,5±13,5	39,4±6,2	19,86±4,3
Трентал	375,8±12,9	39,3±7,9	19,88±3,9

Различия достоверны ($p < 0,05$) по выраженности клинических симптомов между группами больных.

Таблица 2.

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ У БОЛЬНЫХ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ
ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПОВТОРНЫХ КУРСОВ ЛЕЧЕНИЯ

Препарат	Начало первого курса лечения	Окончание первого курса лечения	Начало второго курса лечения	Окончание второго курса лечения
Кавинтон	39,4±6,2	18,8±5,7*	20,5±6,4*	19,1±5,6*
Трентал	39,3±7,9	20,1±5,9*	25,9±7,7	19,6±5,8*
Актовегин	39,2±8,1	20,2±6,4	26,1±8,9	20,1±4,7*

* - различия достоверны ($p < 0,05$) по выраженности клинических симптомов между группами больных.

Таблица 3.

ДИНАМИКА БАЛЛЬНОЙ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ БОЛЬНЫХ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ
ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИССЛЕДУЕМЫМИ ПРЕПАРАТАМИ (%)

Препараты	Исходный уровень неврологического дефицита	Уровень неврологического дефицита в конце 2-го курса лечения	Улучшение балльной оценки (в абсолютных величинах)	Улучшение балльной оценки (в относительных величинах)
Актовегин	74,4	86	11,6	14,46
Кавинтон	75,7	89,5	13,8	16,71
Трентал	76,8	87,9	11,1	13,48

Для решения поставленных задач в нашей клинике было обследовано 153 больных (70 мужчин и 83 женщины) с дисциркуляторной энцефалопатией. Причиной развития сосудистой недостаточности мозга был атеросклероз либо сочетание атеросклероза и артериальной гипертензии. Диагноз дисциркуляторной энцефалопатии был поставлен на основании результатов неврологического и нейропсихологического исследования, УЗДГ, РЭГ, ЭЭГ, МРТ головного мозга. Больным проводилось лабораторное исследование крови, ЭКГ, исследование глазного дна. Результаты клинического исследования фиксировались в формализованной истории болезни с балльной оценкой неврологического и нейропсихологического статуса по шкалам GBS, MMSE и Линдмарка. Помимо клинического обследования, был проведен фармакоэкономический анализ «затраты – эффективность».

Критериями исключения было наличие у больных:

- врожденных и/или приобретенных метаболических энцефалопатий;

- токсических и/или лекарственных энцефалопатий;
- необходимости проведения антикоагулянтной и фибринолитической терапии;
- онкологического анамнеза.

Из 153 исследуемых 50 больных получали кавинтон (таблетки) по 5 мг три раза в день, 57 больных – трентал (таблетки) по 100 мг три раза в день и 47 больных – актовегин по 1 драже три раза в день.

Помимо исследуемых препаратов больные получали аспирин, анаприлин, глицин, 46 пациентов принимали также эналаприл.

Возраст больных варьировал от 57 до 73 лет.

Больные наблюдались в течение 8 мес. с проведением двух двухмесячных курсов лечения исследуемыми препаратами (1-2 месяц и 7-8 месяц наблюдения соответственно).

В начале исследования по выраженности клинических проявлений больные были сопоставимы (табл. 1).

Для проведения экономического анализа «затраты – эффективность» была выбрана модифицированная шка-

Таблица 4.

СТОИМОСТЬ КУРСА ЛЕЧЕНИЯ ОДНОГО БОЛЬНОГО С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ (С УЧЕТОМ СТОИМОСТИ ОСЛОЖНЕНИЙ)

Стоимостные составляющие	Кавинтон	Трентал	Актовегин
Консультации специалистов (стандарт исследования)	100,2	100,2	100,2
Методы диагностики (стандарт исследования)	94,1	94,1	94,1
Базовая терапия (стандарт лечения)	145,2	145,2	145,2
Косвенные (непрямые затраты)	79	79	79
Стоимость курсового лечения исследуемыми препаратами	18	18	60
Стоимость осложнения 1	-	554,5/57=9,7	26,5/47=0,6
Стоимость осложнений 2	-	53,2/55=0,97	-
Итого:	436,5	447,2	479,1

Таблица 5.

ПРИМЕРНАЯ СТОИМОСТЬ (В ДОЛЛАРАХ США) СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНОГО С УЧАСТИВШИМИСЯ ПРИСТУПАМИ СТЕНОКАРДИИ НА ЛЕЧЕНИИ ТРЕНТАЛОМ

Затраты	Стоимость одной ед.	Количество ед. в сутки	Общее количество	Стоимость
Койко-день	10,2	1	21	214,2
КОНСУЛЬТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ				
Кардиолог	5,2		21	109,2
Зав.отделением	8,9		2	17,8
Невропатолог	8,9		1	8,9
Окулист	8,9		1	8,9
МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ				
ЭКГ	2,3		3	6,9
Рентген грудной клетки	2,8		1	2,8
Эхо-КГ	4,8		1	4,8
ЭЭГ с карт.	4,8		1	4,8
Общий анализ крови	1,9		2	3,8
Общий анализ мочи	1,2		2	2,4
Биохимия крови	2,7		2	5,4
Биохимия коагул.	3,9		2	7,8
Липидный профиль	5,3		1	5,3
ТЕРАПИЯ				
Предуктал 20	0,17	2	120	20,4
Энап 20	0,12	1	60	7,2
Кардикет 40	0,7	1	60	42
Дигоксин 0,25	0,03	1	30	0,9
Аплегин (p-p)	2,2	1	10	22
Na-Cl	0,79	1	10	7,9
Система в/в	0,5	1	10	5
Церебролизин	2,41	1	10	24,1
Шприцы	0,04	1	10	0,4
ТРАНСПОРТ	2,1		2	4,2
Б/л ПО УХОДУ	5,8		3	17,4
ИТОГО				554,5

ла общего клинического впечатления, поскольку она наиболее полно отражает степень выраженности совокупных неврологических и нейропсихологических дефектов (табл. 2).

Степень улучшения балльной оценки пациентов в исследуемых группах в процентах (абсолютные и относительные величины) представлена в табл. 3 (см. приложение).

Из представленных данных следует, что к концу 1-го

курса лечения положительное влияние на динамику клинических проявлений выявлено при лечении кавинтоном и тренталом ($p < 0,05$); актовегин оказывал меньший терапевтический эффект.

К началу 2-го курса лечения положительный эффект кавинтона сохранялся, хотя степень клинического улучшения к этому моменту была ниже уровня окончания 1-го курса лечения.

Таблица 6.

РАСЧЕТ СООТНОШЕНИЯ «ЗАТРАТЫ-ЭФФЕКТИВНОСТЬ» ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ ИССЛЕДУЕМЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Препараты	Стоимость курсового лечения (в US\$)	Эффективность лечения в % (абсолютные величины)	Соотношение «затраты-эффективность»*	Эффективность лечения в % (относительные величины)	Соотношение «затраты-эффективность»**
Кавинтон	436,5	13,8	31,63	16,71	26,12
Трентал	447,2	11,1	40,29	13,48	33,17
Актовегин	479,1	11,6	41,30	14,46	33,13

* - эффективность вычислена в абсолютных единицах;

** - эффективность вычислена в относительных единицах.

В то же время балльная оценка клинических проявлений дисциркуляторной энцефалопатии в группах больных, получавших актовегин и трентал, статистически достоверно не отличалась от исходной (до лечения).

Оценка эффективности применения препаратов при проведении второго курса лечения (7-8 месяцы наблюдения) была дополнена указанными ниже факторами. После проведения второго курса лечения у двух больных отмечались неблагоприятные реакции: на фоне применения трентала — возникновение аритмии (для купирования применялся амиодарон), на фоне применения актовегина — аллергические проявления в виде крапивницы с небольшим субфебрилитетом. Эти больные были исключены из исследования, а экономические затраты (дополнительная медикаментозная терапия) были включены в стоимость лечения указанными препаратами.

Подсчет стоимости амбулаторного лечения больных с дисциркуляторной энцефалопатией в исследуемых группах представлен в табл. 4.

Здесь отчетливо видна разница в экономических затратах на лечение больных при приёме выбранных нами препаратов. Очевидна экономическая эффективность при лечении кавинтоном.

Детализированный подсчет стоимости стационарного лечения пациента в кардиологическом отделении (больной из группы пациентов, получавших трентал) приведен в табл. 5.

Расчет соотношения «затраты - эффективность» и расчеты приращения эффективности затрат (приведены в табл. 6) производились по следующим формулам.

$$CEA = \frac{DC + IC}{Ef};$$

$$CEA = \frac{(DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2)}{Ef_1 - Ef_2},$$

где CEA - соотношение «затраты-эффективность»,
 DC - прямые затраты,
 IC - непрямые затраты,
 Ef - эффективность лечения,
 $(DC_1 + IC_1)$ - прямые и косвенные затраты при первом методе лечения,
 $(DC_2 + IC_2)$ - прямые и косвенные затраты при втором методе лечения,
 $Ef_1 - Ef_2$ - эффекты лечения при использовании первого и второго метода лечения.

Как видно из данных расчета, лечение кавинтоном больных с дисциркуляторной энцефалопатией с позиций фармакоэкономического подхода представляется наиболее предпочтительным по сравнению с другими исследуемыми препаратами вследствие учета следующей совокупности факторов:

1. незначительный процент неблагоприятных реакций (по данным литературы они составляют около 1,5%);
2. отсутствие осложнений терапии;
3. хорошая переносимость препарата, в том числе и у пациентов старших возрастных групп;
4. высокая эффективность и сравнительно небольшая стоимость препарата.

Обзор фармакокинетических и фармакодинамических свойств ингибиторов АПФ

П.В.Мирошенков
СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова

В настоящее время на российском рынке лекарств представлены десять ингибиторов АПФ. Ряд из них показан для лечения сердечной недостаточности, а некоторые больше подходят для терапии проводимой после инфаркта миокарда (ИМ). Также они широко используются в терапии артериальной гипертензии (АГ). Несмотря на имеющееся сходство, ингибиторы АПФ различаются по фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам. Эта обзорная статья содержит основные данные по фармакокинетике ингибиторов АПФ.

Ангиотензинпревращающий фермент выполняет жизненно важную функцию регулирования ренин-ангиотензиновой системы (РАС). РАС через ангиотензин II (АТ II) регулирует такие физиологические функции, как поддержание АД, водно-электролитного баланса и объема крови [1,2]. АТ II является мощным вазоактивным веществом и стимулятором секреции альдостерона, он превращается из неактивного ангиотензина I (АТ I) как при участии АПФ, так и без него. Помимо воздействия на РАС, АПФ инактивирует брадикинина, отщепляя от него С-терминальный дипептид. Известно, что брадикинин вызывает вазодилатацию, что связано со стимуляцией продукции окиси азота и его натрийуретическим действием. Следовательно, АПФ регулирует баланс между сосудосуживающими и минералосохраняющими свойствами АТ II и вазодилатирующими и натрийуретическими свойствами брадикинина. Когда АТ II связывается с рецепторами АТ I, возникают следующие эффекты: вазоконстрикция, пролиферация интимы и гладких мышц сосудов, задержка натрия и жидкости, симпатическая активация. Каждый из этих эффектов играет свою роль в патогенезе артериальной гипертензии [3].

Различия химической структуры. Хотя все ингибиторы АПФ являются аналогами 2-метилпропионил-L-пролина, эти вещества могут различаться по индивидуальной химической структуре. Ингибиторы АПФ обратимо связываются с ангиотензинпревращающим ферментом, образуя цинковый лиганд [4]. Функциональная группа связывания с АПФ через цинковый компонент является важнейшим структурным отличием этих веществ [5]. Большинство ингибиторов АПФ, включая квинаприл, эналаприл, периндоприл, лизиноприл, моэксиприл, рамиприл и трандолаприл, имеют карбоксильную функциональную группу. В настоящее время каптоприл является единственным АПФ, который содержит сульфгидрильную группу, а фозиноприл — фосфинильную группу [6,7]. Некоторые фармакодинамические характеристики этих веществ могут быть связаны с данными группами.

Пролекарства. Все ингибиторы АПФ, кроме каптоприла и лизиноприла являются пролекарственными эфирами и чтобы превратиться в активные метаболиты должны подвергнуться биотрансформации в печени (гидролиз эфира) [8]. Суффикс «ат» отражает активность компонента [5], так эналапатрилат является активным метаболитом пролекарства эналаприла. Эти пролекарства были созданы для улучшения абсорбции и биодоступности, обеспечивая в организме депо для длительного лекарственного действия [8]. Как ожидалось, в исследованиях наблюдались некоторые различия начальной абсорбции пролекарств ингибиторов АПФ. Однако при длительном использовании эти различия не являлись клинически значимыми [5]. Пациенты с тяжелой печёночной дисфункцией могут лучше переносить лечение каптоприлом или лизиноприлом, которые не нуждаются в печёночной биоактивации [6]. Однако необходимость назначения по упомянутой причине каптоприла или лизиноприла возникает редко, потому что сопутствующая печёночная дисфункция при артериальной гипертензии почти не встречается [6].

Тканевая активность АПФ. АПФ присутствует в эндотелиальных клетках эпителия и нейроэпителиальных клетках мозга как мембрансвязанная форма, а также содержится в растворимой форме в крови и других жидкостях организма [9]. Все ингибиторы АПФ абсорбируются через ЖКТ, но различия в липофильности и размере их молекул влияют на скорость прохождения через клеточные мембраны или гематоэнцефалический барьер [6]. При прохождении через клеточную мембрану ингибитор АПФ может блокировать тканевую ренин-ангиотензиновую систему и все паракринные и аутокринные функции тканевого АТ II [6]. Данные, полученные на экспериментальных животных, подтверждают, что ингибиторы АПФ на уровне тканевой ренин-ангиотензиновой системы различных органов проявляют свои ингибиторные эффекты в различной степени. В настоящее время из доступных

Таблица 1.

Фармакологические свойства различных ингибиторов АПФ

Препараты	Связывающая группа	Пролекарство	Липофильность
Каптоприл	Сульфгидрильная	Нет	+
Квинаприл	Карбоксильная	Да	++
Лизиноприл	Карбоксильная	Нет	0
Моэксиприл	Карбоксильная	Да	Нет данных
Периндоприл	Карбоксильная	Да	+
Рамиприл	Карбоксильная	Да	+
Трандолаприл	Карбоксильная	Да	++
Фозиноприл	Фосфинильная	Да	+++
Эналаприл	Карбоксильная	Да	++
Эналаприлат	Карбоксильная	Нет	++

ингибиторов АПФ наибольшей липофильностью обладает фозиноприл, а лизиноприл наименьшей (табл. 1) [5,6,10].

Способность проникать через липидный барьер – только один фактор ингибирования АПФ [11]. Другой важной детерминантой ингибиторной активности является связывание тканевого АПФ. Было доказано, что только рамиприл продемонстрировал активность ингибирования тканевого АПФ *in vivo* у людей [12].

Эффективность ингибиторов АПФ в основном определяется измерением количества ингибитора АПФ, необходимого для блокирования 50% активности ангиотензин-превращающего фермента в плазме крови [6], что позволяет использовать очень небольшие дозы лекарств и минимизировать возможную токсичность. Продолжительность ингибиторной активности является другим важным параметром действия этих препаратов. Ингибиторы АПФ при очень высоких концентрациях в состоянии блокировать 100% активности ангиотензинпревращающего фермента. В исследованиях показано уменьшение ингибиторной активности при снижении уровня концентрации препаратов [6]. Более медленная диссоциация комплексов ингибитора АПФ приводит к более продолжительному действию, и такое лекарство можно принимать один раз в день. Различия в стабильности комплексов ингибиторов АПФ были изучены для препаратов с похожими структурами: рамиприла, эналаприла и каптоприла. При тестировании ингибиторов АПФ рамиприл быстро образует первоначальный ферментингибирующий комплекс с АПФ со сродством в 7 раз больше, чем у эналаприла и в 47 раз выше, чем у каптоприла [13]. Рамиприл-ферментный комплекс диссоциирует в 72 раза медленнее, чем АПФ-комплекс с каптоприлом, и в 6 раз более медленнее, чем комплекс эналаприл-АПФ [13,14]. Медленная диссоциация рамиприла из комплекса с АПФ обеспечивает длительность действия и позволяет установить благоприятные режимы дозирования препарата [6].

Фармакокинетика. Большинство ингибиторов АПФ элиминируется главным образом через почки, а небольшое количество выделяется через печень [6]. Вне зависимости от путей элиминации все ингибиторы АПФ выводятся в виде активных соединений [6]. Таким обра-

зом, когда путь элиминации меняется (например, при почечных заболеваниях), возникает тенденция к аккумуляции активного соединения. Однако существует также компенсаторное повышение фракционной экскреции лекарства при изменении пути элиминации (например, через печень), когда один из путей элиминации ограничен (например, через почки). Лизиноприл является единственным ингибитором АПФ, который не нуждается в печёночном метаболизме [6]. Воздействие перитонеального диализа на концентрацию большинства ингибиторов АПФ в настоящее время не изучено [5].

Эффекты минимальной концентрации – это уменьшение эффекта препарата, такого как снижение АД, наблюдаемое в конце интервала дозирования, как раз перед приёмом следующей дозы. Лекарства для лечения артериальной гипертензии (АГ) с однократным режимом дозирования обычно назначаются утром. Однако эффекты минимальной концентрации возникают, как правило в утреннее время, когда АД резко возрастает во время процесса подъёма с постели [15]. Эффекты максимальной концентрации возникают через 2-4 часа после приёма препарата. В соответствии с принятыми рекомендациями оптимальная антигипертензивная терапия должна обеспечивать 24-часовую эффективность при однократном режиме дозирования и иметь, как минимум, 50% соотношения остаточного АД, измеренного через сутки после приема препарата к максимальному (пиковому) снижению АД (Т/Р – through/peak) [16]. Это предохраняет от возможных негативных последствий возникающих при минимальных концентрациях.

Таблица 2.

Соотношения Т/Р для ингибиторов АПФ

Препараты	Число исследований	Т/Р, %
Квинаприл	3	< 10-40
Трандолаприл	4	50-100
Лизиноприл	8	30-70
Эналаприл	6	40-79
Рамиприл	2	50-63
Моэксиприл	2	0-9
Каптоприл	1	25
Фозиноприл	1	64

Данные исследований показывают, что не все ингибиторы АПФ с однократным режимом дозирования со-

Взаимодействие лекарств с ингибиторами АПФ

Взаимодействующее лекарство	Эффекты
<i>Взаимодействие на уровне класса</i>	
Диуретики/симпатолитики	Аддитивный гипотензивный эффект
Калийсберегающие диуретики	Гиперкалиемия
НПВС	Потеря гипотензивного действия
Литий	Литиевая токсичность
<i>Взаимодействие с отдельными ингибиторами АПФ</i>	
Пища/антациды	Снижают абсорбцию каптоприла и моэксиприла
Тетрациклины	Снижение абсорбции тетрациклинов при приёме вместе с квинаприлом
Аллопуринол	Повышает гиперчувствительность при совместном назначении с каптоприлом

ответствуют рекомендациям Агентства по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств (FDA) по соотношению Т/Р, которое должно быть $> 50\%$ [15]. Только эналаприл, фозиноприл, рамиприл и трандолаприл имеют среднее значение Т/Р $> 50\%$.

Использование препаратов с однократным режимом дозирования по сравнению с короткодействующими ингибиторами АПФ, имеет следующие преимущества: 1) улучшение комплаентности пациентов, 2) возможность снижения стоимости лечения за счет изготовления меньшего количества таблеток, 3) более мягкий и продолжительный контроль АД, 4) снижения риска внезапной смерти, инфаркта или инсульта, связанных с неожиданным подъемом АД после ночного сна [16]. Кроме того, препараты с высокими значениями Т/Р в большей степени поддерживают антигипертензивный эффект в случае пропущенной дозы.

Безопасность. В целом ингибиторы АПФ переносятся хорошо. Как и любые гипотензивные препараты ингибиторы АПФ могут вызывать гипотензию, степень которой является дозозависимой [1]. В таких случаях пациентам рекомендуют начинать лечение ингибиторами АПФ с меньших доз [1].

После приема ингибиторов АПФ может возникать такая серьезная реакция как ангионевротический отек. Реакция характеризуется отеком губ, языка, рта, носа и других частей лица. Ангионевротический отёк обычно развивается в течение первого месяца лечения, хотя были сообщения об его развитии спустя несколько лет после начала терапии [1]. Ингибиторы АПФ могут вызывать сухость во рту и продолжительный кашель, что иногда диктует необходимость отмены этих препаратов [1,17]. Кашель чаще проявляется у женщин, чем у мужчин [1]. Причина кашля пока не выявлена, но предполагается, что он может возникать в результате повышения уровня брадикинина субстанции-Р и стимуляции с-волокон блуждающего нерва.

Терапия ингибиторами АПФ может приводить к гиперкалиемии, так как эти лекарства блокируют образование АТ II, стимулирующего продукцию альдостерона [1]. Гиперкалиемия также может быть связана с сопутствующим назначением препаратов калия и калийсбе-

регающих диуретиков [1]. Однако сообщения о гиперкалиемии, связанной с приёмом ингибиторов АПФ, в основном встречаются при терапии пациентов с сопутствующими заболеваниями почек и редко - у пациентов с нормальной почечной функцией.

Ингибиторы АПФ с сульфгидрильной связывающей группой чаще ассоциируются с такими неблагоприятными реакциями, как нейтропения, нефротический синдром, нарушения вкуса, кожные сыпи, чем препараты с карбоксильной и фосфинильной связывающими группами [1,18]. В тоже время эти неблагоприятные реакции не приписываются ингибиторам АПФ, т.к. точные механизмы их развития в настоящее время не определены [18].

Кожная сыпь в основном является дозозависимой и возникает у 1% пациентов. Обычно она макуло-папулёзная и сопровождается зудом. Нарушение вкуса чаще возникает при лечении каптоприлом, чем другими ингибиторами АПФ. Нейтропения развивалась менее чем у 0,05% пациентов, но возникала чаще у пациентов с почечной недостаточностью или коллагенозами [1]. Некоторые лекарственные взаимодействия, наблюдаемые при назначении ингибиторов АПФ, присущи всем препаратам группы, в то время как другие являются специфичными для конкретных лекарств [1,5,18,19] (табл. 3). Как ранее упоминалось, гиперкалиемия может возникать при совместном использовании ингибиторов АПФ с калийсберегающими диуретиками и/или препаратами калия [1]. Использование НПВС может приводить к снижению гипотензивного эффекта ингибиторов АПФ [18]. Предполагается, что механизм, обуславливающий такое взаимодействие, включает ингибирование простагландинов нестероидными противовоспалительными средствами. НПВС ингибируют синтез простагландинов через блокирование фермента циклооксигеназы, в то время как ингибиторы АПФ стимулируют высвобождение вазодилатирующих простагландинов путём блокирования катаболизма брадикинина.

Специфические лекарственные взаимодействия характерны для таких препаратов, как каптоприл, эналаприл и лизиноприл. Лечение этими ингибиторами АПФ

и сопутствующая терапия препаратами лития от 10 дней нескольких недель может привести к литиевой токсичности [19]. Квинаприл, который содержит магний, связывается с тетрациклинами, вызывая снижение абсорбции тетрациклинов на 28-37%. В литературе есть два сообщения о тяжёлых реакциях гиперчувствительности у пациентов, принимавших каптоприл и аллопуринол [19].

Заключение. Структурные особенности среди ингибиторов АПФ обуславливают отличия их основных свойств - эффективности, средства, фармакокинетических параметров и токсичности. Величины Т/Р позволяют определить, какие из препаратов будут эффек-

тивными при их назначении один раз в сутки. Ингибиторы АПФ хорошо переносятся. Некоторые неблагоприятные реакции встречаются чаще при назначении препаратов с сульфгидрильной функциональной группой. Гипотензия является наиболее клинически значимым побочным действием терапии ингибиторами АПФ. Повышенный уровень калия также представляет интерес, особенно у пациентов с нарушенной почечной функцией или у тех, кто одновременно принимает калийсберегающие диуретики и/или препараты калия. Продолжительный кашель может потребовать отмены терапии ингибиторами АПФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brown N.J., Vaughan D.E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Circulation*. 1998; 97:1411-20.
2. Greenwald L., Becker R.C. Expanding the paradigm of the renin-angiotensin system and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J*. 1994; 128:997-1009.
3. Hollenberg N.K. European Society of Cardiology: angiotensin II antagonists in hypertension and beyond. Angiotensin II antagonists: why is there so much excitement? *Am J Manag Care*. 1998; 4(suppl 7):S384-7.
4. Ondetti M.A. Structural relationships of angiotensin converting-enzyme inhibitors to pharmacologic activity. *Circulation*. 1988; 77 (pt 2) : 174-8.
5. White C.M. Pharmacologic, pharmacokinetic and therapeutic differences among ACE inhibitors. *Pharmacotherapy*. 1998; 18:588-99.
6. Leonetti G., Cuspidi C. Choosing the right ACE inhibitor: a guide to selection. *Drugs*. 1995; 49:516-35.
7. Materson B.J., Preston R.A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension. A dozen years of experience. *Arch intern Med*. 1994; 154:513-23.
8. Reid J.L. From kinetics to dynamics: are there differences between ACE inhibitors? *Eur Heart J*. 1997; 18: E1 4-8.
9. Skidgel R.A., Erdos E. Biochemistry of angiotensin I-converting enzyme. In: Robertson J.I.S., Nicholls M.G., eds. *The renin-angiotensin system*. New York: Gower Medical Publishing; 1993:10.1-10.
10. Verme-Gibboney C. Oral angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Am J Health Syst Pharm*. 1997; 54:2689-703.
11. Rangoonwala B., Rosenthal J. Management of hypertension and its sequelae with ACE inhibitors: biochemical, pharmacological, and clinical aspects. *Int J Clin Pract*. 1998;52:492-500.
12. Erman A., Winkler J., Chen-Gal B. et al. Inhibition of angiotensin converting enzyme by ramipril in serum and tissue of man. *Hypertens*. 1991; 9:1057-62.
13. Vasmand D., Bender N. The renin-angiotensin system and ramipril, a new converting enzyme inhibitor. *J Cardio Vasc Pharmacol*. 1989;14 (suppl4):S46-52.
14. Bunning P. Kinetic properties of the angiotensin converting enzyme inhibitor ramiprilat. *J Cardio Vasc Pharmacol*. 1987;10(suppl 7):S31-5.
15. Zannad F., Matzinger A., Larche J. Trough/peak ratios of once daily angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. *Am J Hypertens*. 1996; 9:633-43.
16. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med*. 1997; 157:2413-46.
17. Luque C.A., Vasquez Ortiz M. Treatment of ACE inhibitor-induced cough. *Pharmacotherapy*. 1999;19:804-10.
18. Mignat C., Unger T. ACE inhibitors. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf*. 1995; 12:334-47.
19. Hebel S.K., Bemham T.H., eds. *Drug facts and comparisons*. St. Louis: Facts and Comparisons, Inc.; 2000.