

Разработка систем интраназальной доставки лекарственных средств

К.Г. Гуревич

Кафедра патофизиологии лечебного факультета
Московского государственного медицинского стоматологического университета

До недавнего времени интраназально применялись препараты, преимущественно обладающие местным действием, в основном для облегчения симптомов ринитов. В последние годы показано, что в носовой полости может происходить активное всасывание ряда лекарственных веществ, которые подвергаются расщеплению и в желудочно-кишечном тракте, в частности это касается гормонов и веществ белково-пептидной природы. Из-за удобства и простоты применения, быстроты достижения максимальной концентрации в крови наблюдается активное развитие фармацевтического рынка препаратов для интраназального применения, обладающих системным действием.

Одним из специфических способов введения лекарственных препаратов является их распыление в носовой полости. Он основан на способности ряда лекарственных веществ (ЛВ) всасываться в слизистой оболочке носовой полости и поступать в системный кровоток. Несмотря на то, что до недавнего времени интраназальное введение ЛВ преимущественно использовалось в качестве местной терапии (например, при рините), в последние годы наибольшее значение приобретает введение именно тех ЛВ, которые в дальнейшем оказывают системное действие [2] (см. таблицу).

Основными преимуществами интраназального применения ЛВ являются:

- наличие центрального действия ЛВ (за счет того, что оболочки обонятельных нервов лишены гематоэнцефалического барьера, ЛВ из носовой полости могут сразу же поступать в головной мозг);
- высокая биодоступность;
- отсутствие эффекта первого прохождения через печень и связанные с этим неблагоприятные реакции;

- удобство и легкость применения, что ведет к улучшению комплаентности пациентов;
- быстрота развития системного эффекта.

Ограничения применения интраназальных средств:

- возможно раздражение или контактная сенсibilизация слизистой носа, причиной которых является неблагоприятное взаимодействие активных или неактивных компонентов со слизистой;
- только небольшой процент лекарства может проникнуть в системный кровоток. Это означает, что лишнее количество лекарства должно быть изготовлено и введено в аэрозольный баллончик, что, в конечном итоге, ведет к увеличению стоимости препарата;
- интраназальная система доставки препаратов может быть использована для лекарств, обладающих определенными физико-химическими свойствами, для проникновения в системный кровоток в терапевтически эффективном количестве;
- невозможность обеспечения постоянной, без ко-

Таблица

Некоторые препараты для интраназального применения, имеющие преимущественно системное действие [3]

Препарат	Действующее вещество	Фирма-производитель	Фармацевтическая группа
Стадол НС	Буторфанол	Bristol-Myers Squibb	Наркотические анальгетики
Имигран	Суматриптан	GlaxoSmithKline	Серотонинергические средства
Аллергодил	Азеластил	ASTA Medica	H ₁ -антигистаминные средства
Гистимед	Левакабастин	Janssen Cilag	H ₁ -антигистаминные средства
Виброцил	Сложный состав	Consumer Health SA	α-адреномиметики, H ₁ -антигистаминные средства
Кромгексал	Кромоглициевая кислота	Hexal AG	Стабилизаторы мембран тучных клеток
Адиуретин СД	Десмопрессин	Ferring-Lechiva	Гормоны гипоталамуса, гипофиза, гонадотропины и их антагонисты
Окситоцин	Окситоцин	Ferring-Lechiva	Гормоны гипоталамуса, гипофиза, гонадотропины и их антагонисты
Альдецин Беконазе Насобек	Беклометазон	Shering-Plough GlaxoSmithKline Galena/Norton Healthcare	Глюкокортикоиды
Супрефакт	Брусерелин	Aventis	Антагонисты гормонов
Миакальчик	Кальцитонин	Sandoz Pharma	Корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани
Полиоксидоний	Полиоксидоний	ГНЦ - Институт иммунологии, Иммафарма	Иммуномодуляторы
Семакс	Сложный состав	ИМГРАН	Психостимуляторы и ноотропы

лебаний, концентрации препарата в крови и связанных с этим неблагоприятных реакций.

Особое внимание исследователи уделяют возможности интраназального применения препаратов, которые не всасываются при пероральном применении или разрушаются в ЖКТ, в частности ЛВ пептидной или белковой природы. На сегодняшний день известно уже более 30 белково-пептидных гормонов, которые всасываются при интраназальном применении. В частности, обнаружено, что холецистокинин оказывает длительное влияние на функциональную активность ЦНС при интраназальном применении, тогда как при других путях его введения отмечается его полное разрушение в ЖКТ или быстрая деградация под влиянием ферментов плазмы крови [25].

При пероральном введении многие белково-пептидные гормоны и ЛВ инактивируются ферментами желудочно-кишечного тракта. Даже при использовании липосом, защищающих ЛВ от разрушения пищеварительными ферментами, сохраняется проблема химической модификации ЛВ при их прохождении через печень (феномен «первого прохождения через печень» или первого пассажа). Так как в портальную вену поступает кровь со всего кишечника, кроме нижней части прямой кишки, то феномена первого прохождения ЛВ через печень можно избежать при их ректальном введении. Однако процессы всасывания ЛВ в нижней части прямой кишки протекают неинтенсивно, в частности большинство веществ белково-пептидной природы практически не всасывается. Поэтому в настоящее время основной путь введения белково-пептидных препаратов - инъекционный. Данный путь является инвазивным, кроме того, он часто требует участия медицинского персонала. В отличие от инъекционного введения, интраназальное применение ЛВ неинвазивное и, как правило, не требует специального участия медицинского персонала. При этом из-за быстрого всасывания ЛВ в носовой полости скорость развития терапевтического эффекта при интраназальном введении оказывается сравнимой с инъекционным путем введения. Обычно системный эффект при интраназальном применении ЛВ развивается уже через 5-10 мин после их применения [24].

Однако интраназальное применение ЛВ имеет ряд ограничений. В частности, скорость биения ресничек эпителия - 5 мм/мин, поэтому если ЛВ ввести просто в виде жидкости или порошка, то они быстро не всасываются и легко выводятся из организма со слизью. Попыткой преодолеть эту проблему было включение в состав готовых лекарственных форм поверхностно-активных веществ, однако они потенциально способны приводить к раздражению и воспалению слизистой оболочки носовой полости и повышают потенциальную аллергичность лекарственного препарата. В настоящее время для интраназального введения ЛВ чаще всего используются специальные распылители-дозаторы (meter-dose nebulizer), при этом одновременно решается вопрос дозировки лекарственного препарата, так как при каждом нажатии высвобождается строго определенное количество активного вещества. Обычно ЛВ в распылителях находятся в виде растворов или суспензий с добавлением специальных веществ, повышающих вязкость лекар-

ственной формы для того, чтобы замедлить эвакуацию действующего вещества из носовой полости. В дозирующих аэрозолях ЛВ находятся под давлением (примерно 3 атм.), что препятствует бактериальной контаминации [2].

Другой проблемой, возникающей при интраназальном применении ЛВ, являются воспалительно-дегенеративные заболевания носовой полости. В частности, банальный ринит может существенным образом ускорить эвакуацию ряда ЛВ и их биодоступность при интраназальном введении [1]. До настоящего времени практически не изучено влияние воспалительно-дегенеративных заболеваний слизистой оболочки носовой полости на биодоступность ЛВ и скорость их всасывания, а, следовательно, на эффективность их терапевтического применения. Это ограничивает возможность широкого терапевтического интраназального применения ЛВ. Лишь для некоторых лекарственных средств проведены исследования по сравнительной биодоступности и фармакокинетики при различных путях введения. Эти данные приводятся ниже.

Основными разработчиками интраназальных форм лекарственных препаратов являются фирмы Nastech (США) и California Biotechnology Inc. (США). Фирма Nastech имеет более 20 форм лекарственных препаратов интраназального применения, разрешенных FDA. Фирма California Biotechnology Inc. разработала специальную систему интраназальной доставки ЛВ, Nazdel, содержащую тауро-24,25-дигидрофузидат для повышения проницаемости слизистых оболочек носовой полости. Кроме того, фирма California Biotechnology Inc. является владельцем патента, защищающего способ трансмукозной доставки пептидов. Исследователи датской Королевской школы фармации разработали новую форму интраназальной доставки ЛВ - биоадгезивные микросферы, которая обеспечивает длительный контакт ЛВ со слизистой носовой полости, пролонгируя тем самым форму лекарственного препарата. Микросферы имеют размер 40-60 мкм, иначе они легко удаляются. ЛВ, находящиеся в микросферах, также защищены от ферментативного разрушения в носовой полости [2].

Рассмотрим особенности фармакокинетики ряда ЛВ при интраназальном введении подробнее.

При интраназальном введении 2 мг лоразепама здоровым добровольцам было показано, что биодоступность препарата соответствует таковой при внутримышечном введении ($77,7 \pm 11,1\%$). При этом интраназальное введение препарата приводит к более быстрому поступлению препарата в системный кровоток и достижению максимальной концентрации [29].

При изучении сравнительной фармакокинетики мидазолама - снотворного средства из группы бензодиазепинов (внутривенное и интраназальное введение) - выявлено, что в обоих случаях время выведения препарата одинаково. Седативный и анксиолитический эффект при внутривенном введении развивался через 3-4 мин после введения, при этом увеличение дозы мидазолама от 0,2 до 0,4 мг/кг сопровождалось выраженным увеличением седации. При интраназальном введении седативный эффект развивался через 5 мин. Несмотря на то, что при

интраназальном применении биодоступность мидозалама составила 64%, седативный эффект дозы 0,2 мг/кг оказался сравнимым с таковым при в/в введении 0,4 мг/кг мидозалама. При интраназальном введении 0,4 мг/кг мидозалама наблюдалось развитие сонливости [21].

При интраназальном введении 2 мг диазепам 9 здоровым добровольцам было показано, что биодоступность препарата составляет 50,4%, время достижения максимальной концентрации в крови – 5 мин. Терапевтический эффект оказался сравним с таковым при внутривенном введении [16]. Сходный результат описан в работах Bjorkman et al. (1997), Burstein et al. (1997) [8, 10].

Интраназальное введение наркотических анальгетиков и их аналогов обеспечивает высокую биодоступность и быстрое достижение максимальной концентрации. В частности, биодоступность бупренорфина составляет около 50% [22], апоморфина – 30-50% [17], оксиморфина – 43% [20]. Интраназальное введение героина приводит к столь же быстрому развитию психических эффектов, как и внутримышечное, однако при этом методе введения препарата не наблюдается побочное развитие местных реакций [20].

Фирма Leo (Швеция) разработала интраназальную форму никотина, используемую для отвыкания от курения. Пиковые концентрации никотина в крови достигаются уже через 7,5 мин, тогда как при жевании резинки – через 30 мин. Кроме того, при интраназальном применении не развиваются диспепсия, тошнота [2].

Особое значение имеет всасывание интерферонов в носовой полости. Через оболочки I пары черепно-мозговых нервов интерфероны поступают в головной мозг [28], где имеют не только иммунное [30], но и регуляторное значение [9]. При отсутствии воспаления мозговых оболочек других путей поступления интерферонов в ЦНС не найдено [26]. В отличие от других путей введения интерферона, интраназальное применение препарата обеспечивает наибольшую эффективность при наименьшем числе неблагоприятных реакций [6, 11].

В качестве средства профилактики ОРВИ интерфероны относятся к мерам экстренного назначения. Так, для проявления эффекта вакцинации или иммуномодуляции необходимо время; препараты интерферонов могут быть использованы сразу же после контакта с больным ОРВИ или же при первых симптомах заболевания. Даже в случае, если появились первые симптомы ОРВИ, интраназальное применение интерферонов позволяет избежать манифестации заболевания более чем в 80% случаев [11]. Рекombинатный α_2 -интерферон при интраназальном введении обладает большей эффективностью, чем человеческий [6].

ИРС19, представляющий собой аэрозоль для интраназального применения, содержит антигенные детерминанты 19 штаммов бактерий, являющихся наиболее частыми возбудителями инфекций дыхательных путей. Препарат оказывает специфическое и неспецифическое действие на иммунитет. Неспецифическое влияние заключается в повышении фагоцитарной активности макрофагов, увеличении содержания эндогенного лизоцима и интерферона. Широкие клинические испытания показали высокую эффективность применения препа-

рата при респираторных заболеваниях, в том числе имеющих вялотекущий или хронический характер [4].

Выявлено, что интраназальное введение кортикостероидов позволяет снизить дозу препаратов, необходимую для введения больным с аллергическими заболеваниями, и соответственно уменьшить число неблагоприятных реакций при проведении терапии. В частности, при длительном применении пропионата беклометазона, вводимого традиционным образом, наблюдается отставание детей в росте. Между тем, при интраназальном использовании аэрозоля пропионата беклометазона в течение одного года не было обнаружено достоверных изменений в росте и развитии детей [27]. Сходные данные были получены и при изучении интраназальной формы триамцинолона. Кроме того, доказано, что только при интраназальном введении длительное применение триамцинолона не оказывает влияния на функционирование оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников. Исходя из полученных данных, интраназальное применение кортикостероидов было рекомендовано в качестве первого выбора при терапии аллергического ринита [15].

При пероральном, внутривенном, интраназальном и ингаляционном введении дипропионата беклометазона здоровым добровольцам обнаружено, что при пероральном и интраназальном применении препарата его биодоступность составляет 95%, а при ингаляционном – 62%. По сравнению с другими путями введения, при интраназальном наблюдалась наиболее высокая концентрация в крови его активного метаболита – беклометазона-17-монопропионата [13].

В исследовании эстрогенной пульс-терапии 36 женщинам с постменопаузальными расстройствами рандомизированно назначали 17 β -эстрадиол интраназально в дозе 100, 300, 450 мкг/день или перорально в дозе 2 мг/день. В отличие от перорального введения, уже через 10-30 мин после интраназального введения в крови наблюдается максимальная концентрация 17 β -эстрадиола. В дозе 300 мкг/день интраназально другие фармакокинетические параметры неотличимы от дозы 2 мг/день перорально [14].

Рандомизированное введение 17 β -эстрадиола интраназально в дозе 300 мкг/день, перорально в дозе 2 мг/день или плацебо использовалось для лечения 659 женщин во время менопаузы. Длительность терапии составила один год. Все женщины также перорально получали дигидроэстерон в дозе 10 мг/день 14 дней 28-дневного цикла. В группах, получавших 17 β -эстрадиол, изменение индекса Куппермана, характеризующего тяжесть климактерических расстройств, было достоверно более существенным, чем в группе, получавшей плацебо. Снижение уровня триглицеридов крови более выраженным оказалось в группе, получавшей пероральную заместительную гормонотерапию (по сравнению с интраназальной). Частота встречаемости мастопатии в группе, получавшей 17 β -эстрадиол интраназально, составила 1%, перорально – 6%. Таким образом, интраназальное назначение 17 β -эстрадиола в качестве заместительной гормонотерапии оказалось чуть менее эффективным, но и сопряженным с меньшей частотой встречаемости неблагоприятных реакций, чем пероральная терапия [23].

Относительно интраназального применения инсулина имеются противоречивые данные. Jacobs et al. (1993) на здоровых добровольцах показали, что интраназальное введение инсулина сравнимо по фармакокинетическим параметрам с подкожным. Так как при интраназальном введении нет болезненности, воспаления в месте введения, липодистрофии и данный путь введения является неинвазивным, то он предпочтителен для лечения сахарного диабета I типа [18]. Иной результат был описан Hilsted et al. (1995). Интраназальное введение инсулина больным сахарным диабетом I типа обуславливает столь же быстрое поступление гормона в кровь, как и подкожное введение. Однако биодоступность инсулина при интраназальном введении существенно ниже: для достижения той же эффективной концентрации в крови необходимо увеличить дозировку примерно в 20 раз по сравнению с подкожной [19].

На основе системы Nazdel фирма Eli Lilly (США) разработала интраназальную форму инсулина. Считается, что препарат лучше переносится больными сахарным диабетом I типа, а также окажется эффективным у ряда больных сахарным диабетом II типа. По оценкам аналитиков, за 5 лет доходы от продажи интраназальных форм инсулина могут превысить 10 млн. долл. [2].

Фирма GlaxoSmithKline разработала интраназальную форму инактивированной противогриппозной вакцины. Она способствует не только формированию системного иммунитета, но и стимулирует местный иммунитет но-

совой полости, которая обычно является входными воротами инфекции [5]. Для экстренной профилактики и лечения простудных заболеваний фирма Merk Co. (США) разработала препарат, распыляемый в носовой полости и содержащий моноклональные антитела, которые блокируют внедрение и распространение риновируса. В отличие от других препаратов, содержащих моноклональные антитела, данный препарат не влияет на системный иммунитет [1].

Таким образом, интраназальное применение ЛВ не только местного, но и системного действия является перспективной областью медицины. Во многих случаях оно позволяет избежать инъекционного пути введения и уменьшить число неблагоприятных реакций проводимой терапии. Кроме того, при интраназальном применении ЛВ иногда наблюдается изменение их фармакологических эффектов, что в дальнейшем может быть использовано в клинической медицине.

Abstract

Recently a lot of intranasal drugs with local effect are used to relieve the symptoms of rhinitis. It was found that there is an active absorption in nasal cavity of some medicines, which can disintegrate in gastro-intestinal tracts, e. g. hormones and proteins. There is an active development of intranasal medicines with systemic effects because of their facility, simple usage and celerity of maximal drug concentration. These new drugs allow to avoid injections and adverse events during therapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Варнаховская И. Лекарственные препараты для интраназального введения // Ремедиум, 1999, № 9, с. 22-24.
2. Варнаховская И. Лекарственные препараты для интраназального применения // Медлайн Экспресс, 2001, № 15 (137), с. 16-19.
3. Государственный реестр лекарственных средств, 2002.
4. Лютов Н.Г. Иммунотерапия рецидивирующих респираторных заболеваний // Русс. мед. журн., 2001. Т. 9. № 3-4, с. 136-138.
5. Тамоченко В.К. О вакцинации против гриппа // Лечащий врач, 2001, № 8, с. 20-25.
6. Шумилов В.И., Шевцов В.А., Лобов С.П. Грипп и ОРВИ: неспецифическая профилактика с использованием геноинженерного α -2 интерферона и его новых форм // Лечащий врач, 2000, № 9, с. 20-21.
7. Agarwal V., Mishra B. Recent trends in drug delivery systems: intranasal drug delivery // Indian J. Exp. Biol., 1999. V. 37. N. 1. P. 6-16.
8. Bjorkman S., Rigeman G., Idvall J. Pharmacokinetics of midazolam given as an intranasal spray to adult patients // Br. J. Anaesth., 1997. V. 79. N. 5. P. 575-580.
9. Blalock J.E., Smith E.M. A complete regulatory loop between the immune and neuroendocrine systems // Federation Proc., 1985. V. 4. N. 1. Pt. 1. P. 108-111.
10. Burstein A.H., Modica R., Hatton M., Forrest A., Gengo F.M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam after intranasal administration // J. Clin. Pharmacol., 1997. V. 37. N. 8. P. 711-718.
11. Cantell K. Development of antiviral therapy with alpha interferons: promises, false hopes and accomplishments // Ann. Med., 1995. V. 27. N. 1. P. 23-28.
12. Cone E.J., Holicky B.A., Grant T.M., Darwin W.D., Goldberger B.A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal heroin // J. Anal. Toxicol., 1993. V. 17. N. 6. P. 327-337.
13. Daley-Yates P.T., Price A.C., Sisson J.R., Pereira A., Dallow N. Beclomethasone dipropionate: absolute bioavailability, pharmacokinetics and metabolism following intravenous, oral, intranasal and inhaled administration in man // Br.J.Clin. Pharmacol., 2001. V. 51. N. 5. P. 400-409.
14. Devissaguet J.P., Brion N., Lhote O., Deloffre P. Pulsed estrogen therapy: pharmacokinetics of intranasal 17beta-estradiol (S214000) in postmenopausal women and comparison with oral formulations. — Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 1999. V. 24. N. 3. P. 265-271.
15. Gawechik S.M., Saccar C.L. A risk-benefit assessment of intranasal triamcinolone acetonide in allergic rhinitis // Drug Saf., 2000. V. 23. N. 4. P. 309-322.
16. Gizurarson S., Gudbrandsson F.K., Jonsson H., Bechgaard E. Intranasal administration of diazepam aiming at the treatment of acute seizures: clinical trials in healthy volunteers // Biol. Pharm. Bull., 1999. V. 22. N. 4. P. 425-427.
17. Ikechukwu Ungwoke M., Kaufmann G., Verbeke N., Kinget R. Intranasal bioavailability of apomorphine // Int. J. Pharm., 2000. V. 202. N. 1-2. P. 125-131.
18. Jacobs M.A., Schreuder R.H., Jap-A-Joe K., Nauta J.J., Andersen P.M., Heine R.J. The pharmacodynamics and activity of intranasally administered insulin in healthy male volunteers // Diabetes, 1993. V. 42. N. 11. P. 1649-1655.
19. Hilsted J., Madsbad S., Hvidberg A., Rasmussen M.H., Krarup T., Ipsen H., Hansen B., Pedersen M., Djurp R., Oxenboll B. Intranasal insulin therapy: the clinical realities // Diabetologia., 1995. V. 38. N. 6. P. 680-684.
20. Hussain M.A., Aungst B.J. Intranasal Absorption of oxymorphone // J. Pharm. Sci., 1997. V. 86. N. 8. P. 975-976.
21. Lacoste L., Bouquet S., Ingrand P., Caritez J.C., Carretier M., Dehaene D. Intranasal midazolam in piglets: pharmacokinetics (0.2 vs 0.4 mg/kg) and pharmacodynamics (0.4 mg/kg) with bioavailability determination // Lab. Anim., 2000. V. 34. N. 1. P. 29-35.
22. Lindhardt K., Bagger M., Andreassen K.H., Bechgaard E. Intranasal bioavailability of buprenorphine in rabbit correlated to sheep and man // Int. J. Pharm., 2001. V. 217. N. 1-2. P. 121-126.
23. Mattsson L.A., Christiansen C., Colau J.C., Palacios S., Kenemans P., Bergeron C., Chevallier O., Von Holst T., Gangar K. Clinical equivalence of intranasal and oral 17beta-estradiol for postmenopausal symptoms // Am. J. Obstet. Gynecol., 2000. V. 182. N. 3. P. 545-552.
24. Metzler B., Anderton S.M., Manickasingham S.P., Wraith D.C. Kinetics of peptide uptake and tissue distribution following a single dose of peptide // Immunol. Invest., 2000. V. 29. N. 1. P. 61-70.
25. Pietrowsky R., Classen L., Frercks H., Felm H.L., Born J. Time course of intranasally administered cholecystokinin-8 on central nervous effects // Neuropsychobiology, 2001. V. 43. N. 4. P. 254-259.
26. Pousset F. Cytokines and the brain // Eur. Cytokine Netw. 1993. V. 4. N.1. P.57-61.
27. Szeffler S.J. Pharmacokinetics of intranasal corticosteroids // J. Allergy Clin. Immunol., 2001. V. 108. N. 1. Suppl. S. 26-31.
28. Watkins L.R., Maier S.P., Goehier L.E. Cytokine-brain communication: a review & analysis of alternative mechanisms // Life Sci., 1995. V. 57. N. 11. P. 1011-1026.
29. Wermeling D.P., Miller J.L., Archer S.M., Manaligod J.M., Rudy A.C. Bioability and pharmacokinetics of lorazepam after intranasal, intravenous, and intramuscular administration // J. Clin. Pharmacol., 2001. V. 41. N. 11. P. 1225-1231.
30. Young H.A., Hardy R.J. Role of interferon-gamma in immune cell regulation // J.Leukocytes Biol., 1995. V. 58. N. 4. P. 373-381.

Информированное согласие в клинических испытаниях лекарственных средств

Е.А. Малышева, О.И. Мохов

Российский государственный медицинский университет, Москва

Качественная клиническая практика (GCP) - стандарты для планирования, проведения, мониторинга, документирования, контроля клинических исследований, призванные обеспечить достоверность и точность полученных данных, а также соблюдение прав, неприкосновенности и конфиденциальности субъектов исследования (ICH Harmonized Tripartite Guideline for GCP). Они затрагивают область защиты прав и безопасности испытуемых, участвующих в исследовании, и должны применяться во всех клинических испытаниях. Возможны лишь небольшие отклонения от этих нормативов, связанные с местным законодательством и их толкованием.

Для правильного проведения клинического исследования необходимо выполнение двух условий, которые играют важную роль в защите прав и обеспечении безопасности испытуемых, участвующих в исследовании:

- **получение рецензии Этического комитета (ЭК).** Любое биомедицинское исследование с участием людей в качестве испытуемых может быть инициировано только *после* одобрения комиссии по этике (Этического комитета);

- **получение Информированного согласия (ИС).** Пациенты могут включаться в научное исследование только *после* того, как они получили полную информацию о нем и дали осознанное и добровольное согласие на участие.

Одним из важнейших элементов системы, гарантирующей этичность медицинских экспериментов, и соблюдение прав субъектов, наряду с Этическими комитетами, является ИС.

Информированное согласие - процесс добровольного подтверждения пациентом его согласия участвовать в том или ином исследовании после того, как он был ознакомлен со всеми аспектами исследования. Информированное согласие документируется с помощью письменной подписанной и датированной формы информированного согласия (ICH Harmonised Tripartite Guideline for GCP).

Потенциальные испытуемые должны быть информированы о целях и методах исследования, лекарственном средстве и курсе лечения, об имеющихся альтернативных курсах лечения, потенциальной пользе и риске, а также о возможных осложнениях и неудобствах, которые может принести участие в исследовании (Рис. 1).

Основываясь на полученной и понимаемой информации, потенциальный испытуемый дает добровольное

согласие на участие в исследовании. Согласие пациента не может быть получено путем *какого-либо* принуждения. Испытуемый должен знать, что в любое время он имеет право выйти из исследования и выход из исследования не окажет влияния на его дальнейшее медицинское обслуживание.

Рис. 1.

Основные принципы информированного согласия

Два основных принципа	
Испытуемый информирован	Испытуемый понимает, что:
• о целях исследования • о методах исследования • о лекарственных средствах и режиме лечения • об имеющемся альтернативном лечении • о потенциальной пользе и риске, а также возможном дискомфорте	• согласие дается добровольно • согласие не может быть получено по принуждению • он может выйти из исследования в любое время • выход из исследования не повлияет на его дальнейшее медицинское обслуживание

В различных странах приняты различные структуры документов Информированного согласия. В некоторых странах одна форма Информированного согласия (Informed Consent Form/ICF) служит выполнению требований относительно информирования и согласия. В других странах используются две формы: в Информационном листке пациента (Patient Information Sheet/PIS) дается описание самого исследования, а на форме Информированного согласия потенциальный испытуемый и свидетель ставят подпись о согласии.

Получение ИС представляет процесс передачи информации об исследовании, который способствует пониманию потенциальным испытуемым целей исследо-

вания и т.д. Документы ИС должны быть написаны простым, общедоступным языком и не должны быть сложными с юридической или медицинской точки зрения, так как это может затруднить их понимание пациентом. Форма ИС должна быть переведена на родной язык пациента. В идеальном случае письменный перевод этого документа делает независимый переводчик. Если такой возможности нет, то следует проверить перевод, попросив другого переводчика перевести его обратно на язык оригинала. Это делается для того, чтобы проверить, насколько оба текста идентичны.

При разработке и переводе ИС следует избегать специальных терминов и языковых сложностей. При наличии специальных терминов необходима расшифровка или объяснение в тексте. Шрифт формы ИС должен быть четким и крупным, разделы отделены друг от друга, важная информация выделена. К составлению документов

ИС можно привлечь ведущего авторитета или другого консультанта. Процесс разработки этих документов включает составление проекта Информированного согласия, рецензию, внесение исправлений и окончательную формулировку. Он сходен с процессом разработки Протокола и Индивидуальной регистрационной карты (ИРК). *Окончательный вариант ИС* должен включать все необходимые содержательные элементы и входить в окончательный вариант Протокола. Форма ИС должна быть одобрена компанией-спонсором, утверждена официальными инстанциями страны, где проходит клиническое исследование и Этическим комитетом. Сотрудники компании-спонсора несут ответственность за качество перевода и его соответствие оригиналу.

Ответственность за получение Информированного согласия от каждого испытуемого несет исследователь или любой другой сотрудник исследовательского центра.

Таблица 1

Содержательные элементы информированного согласия

Нижеследующие элементы должны быть четко обозначены или описаны:

1. Исследование носит научный характер.
2. Цель (цели) научного исследования.
3. Описание исследования, включая:
 - длительность участия,
 - количество предполагаемых визитов, медицинские процедуры, подлежащие применению,
 - маскировка и рандомизация там, где это требуется.
4. Альтернативные методы лечения (преимущества и недостатки);
5. Реально прогнозируемый риск, связанный с проведением исследования, включая болевые ощущения, дискомфорт и любые другие реакции:
 - а. *Риск, выявленный клиническим опытом использования лекарственного средства. Если применение лекарственного средства было ограниченным или оно не испытывалось на людях, то этот факт должен быть отражен отдельно. Также должно быть соответствующее описание риска, проявившегося на стадии доклинического исследования и имеющего отношение к клиническому применению;*
 - б. *Любой другой реально прогнозируемый риск, который может быть связан с исследованием;*
 - в. *Возможность существования неизвестного риска, который может проявиться в результате участия в исследовании;*
 - г. *Там, где требуется назначение плацебо, объяснение риска (если он имеется), которому подвергается испытуемый во время применения плацебо.*
6. Реально прогнозируемая польза от участия в исследовании.
7. Возможность отказа от участия, как до начала, так и в процессе исследования без неблагоприятных последствий для пациента и изменения отношения к нему медицинского персонала;
8. Обстоятельства, при которых участие испытуемого может быть независимо от его воли прервано, как, например, исключение испытуемого из исследования в целях защиты его безопасности, при несоблюдении испытуемым Протокола или по любой другой обоснованной причине.
9. Положение о том, что мониторы, аудиты, представители ЭК и официальных инстанций получают доступ к медицинской документации с целью проверки правильности выполнения процедур клинического исследования (соблюдая конфиденциальность).
10. Имена и телефоны контактных лиц, к которым пациент может обратиться по всем вопросам, связанным с исследованием.

Следует принимать во внимание нижеследующее:

 - Когда испытуемыми являются несовершеннолетние или другие лица, которые умственно, эмоционально или юридически являются неспособными давать Информированное согласие, то согласие от имени такого лица должен давать юридически ответственный представитель.
 - Женщины детородного возраста должны быть проинформированы о любом реально прогнозируемом проявлении токсичности, которая влияет на репродуктивную систему. Им также должна быть предоставлена любая релевантная медицинская информация относительно использования контрацептивов во время участия в исследовании.
 - Выплаты испытуемым не разрешены, если их размер или метод оплаты могут оказать незаконное влияние на получение от испытуемого согласия на участие в исследовании. Возмещение расходов разрешается (например, транспортных).
 - Испытуемым гарантировано возмещение ущерба от вреда, нанесенного в ходе исследования (страховка).

В табл. 1 дан перечень элементов ИС, которые отвечают требованиям Европейского союза и Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ). Правильно составленная форма ИС содержит следующее:

Время получения формы ИС. ИС должно быть получено до совершения любого действия, если оно:

- выполняется для целей исследования,
- влияет или может повлиять на здоровье и благополучие пациента,
- не было бы совершено по отношению к пациенту в рамках обычной медицинской практики.

Если пациент *госпитализируется* перед началом клинического исследования, то:

- ИС должно быть получено перед госпитализацией,
- в исходные медицинские документы пациента и материалы исследования необходимо внести запись о цели госпитализации (например, *диагностическом обследовании*).

При наличии любых *инвазивных манипуляций*:

- ИС должно быть получено до любой манипуляции, проводимой для целей исследования (скрининг и т.д.),
- если обследование было назначено пациенту независимо от участия в исследовании, ИС до выполнения процедуры можно не получать.

При наличии *вводного периода исследования, с использованием плацебо*:

- ИС необходимо получить *перед* любым вмеша-

тельством, изменяющим ход обычного лечения или медицинского наблюдения, а не непосредственно перед назначением исследуемого препарата.

Если вносятся изменения в *сопутствующую терапию*, то:

- ИС должно быть получено до изменений (отмены) препарата,
- интересы пациента должны преобладать над интересами науки.

Письменное и устное ИС. Предпочтение должно быть отдано письменному информированному согласию. Письменное информированное согласие предусматривает предоставление потенциальному испытуемому документа, который включает все необходимые содержательные элементы, и обсуждение с ним всех деталей. Необходимо, чтобы врач-исследователь объяснил потенциальному испытуемому всю необходимую информацию, а затем, еще раз излагая эту информацию, проверил, все ли понял потенциальный испытуемый. Если потенциальный испытуемый решает принять участие в исследовании, то он выражает свое согласие подписью той части документа, которая касается согласия, с указанием даты. Исследователь также должен поставить подпись и дату на этом документе.

В некоторых странах не требуется или даже не разрешается письменное ИС. Если в какой-либо стране не требуется, но разрешено письменное ИС, то необходи-

Краткая форма Информированного согласия

Таблица 2

Настоящим я даю согласие на участие в испытании _____	
(название исследуемого препарата и номер протокола)	
проводимом по просьбе _____	
(название заказчика/спонсора)	
(имя исследователя)	
Я был осведомлен о следующем:	
*лечение все еще является экспериментальным	
*о целях данного исследования	
*о тестах, которые будут произведены с целью определения эффекта от лечения	
*о возможных рисках	
Мною в письменном виде была получена вышеназванная информация и ответы на все мои вопросы.	
Я даю согласие на просмотр моей медицинской карты сотрудниками спонсора, задействованными в исследовании, при условии сохранения ими профессиональной конфиденциальности.	
Мною были получены гарантии того, что я имею право прекратить участие в испытании и получать при этом соответствующее лечение.	
Я даю согласие на то, чтобы данные обо мне были занесены в компьютерный файл, обеспечивающий гарантию защиты лицами, определенными законодательством. Я имею право обращаться к этим данным и при необходимости исправлять их через выбранного мною врача.	
Ф.И.О. пациента	_____
Дата	_____
Подпись	_____

Таблица 3

Форма Информационного листка испытуемого

Исследование проводится доктором	Имя, адрес, номер телефона
Цель исследования	Сравнить эффективность лечения X и Y у пациентов, больных с целью определить терапевтическую ценностьпрописанного насрок
Сравниваемые препараты	Новый препарат, еще не вышедший на рынок, произведенный фармацевтической компанией ..., эффективность которого проверяется в сравнении с искусственным препаратом, не содержащим испытуемого вещества (плацебо) или препаратом старого поколения, использующимся в настоящее время
Другие возможные методы лечения Вашего заболевания	Отметить основные препараты, доступные в настоящий момент (например, терапевтические классы)
Для участия в настоящем исследовании, в дополнение к Вашему обычному курсу лечения Вы должны	Появляться каждый (расписание) Проходить анализы (указать анализы, необходимые для исследования в дополнение к обычным анализам для мониторинга).
Срок проведения испытания	В течение ... (сроки проведения лечения и исследования, если они отличаются)
Возможные риски	Непереносимость исследуемого препарата, которая может проявиться в
В случае экстренной необходимости обращайтесь	Имя, номер телефона
Если Вы пострадаете, Вам будет выплачена компенсация	 Страховая компания
Ожидаемый эффект от лечения	Разработка препарата, который, возможно, будет более эффективным, чем препараты старого поколения и который, возможно, принесет Вам пользу в ходе его испытания или после его проведения. Кроме того, Ваше участие в испытании может помочь другим пациентам
Данные о Вашем состоянии являются конфиденциальной информацией и могут быть просмотрены только уполномоченными лицами	Список организаций....
Вы имеете полное право	Отказаться от участия в данном исследовании, или, в случае Вашего согласия, изменить решение в любой момент, и Ваш уход не окажет влияния на Ваше дальнейшее медицинское обслуживание

мо добиваться его получения. Если ИС должно быть дано в устной форме, Информационный листок испытуемого все равно должен быть детально рассмотрен вместе с потенциальным испытуемым. Когда испытуемый дает устное согласие на участие в исследовании, то исследователь должен документально подтвердить, что оно было получено в присутствии свидетеля. Всякий раз, когда это возможно, свидетель должен также поставить подпись и дату на форме ИС. В идеальном варианте ни учреждение, ни исследователь, проводящий исследование, не являются работодателями свидетеля.

Независимо от того, получено ли ИС устно или письменно, исследователь должен предоставить испытуемому копию формы ИС, а там, где это необходимо, Информационный листок испытуемого.

В табл. 2 и 3 представлены типовые формы информированного согласия и информационного листка испытуемого.

В процессе клинического исследования могут появиться *изменения в протоколе или любая новая информация*, которая может повлиять на решение пациентов продолжать участвовать в исследовании.

Эти изменения могут быть связаны:

- с необходимостью повышения дозы препарата,
 - с необходимостью увеличения количества инвазивных процедур,
 - с появлением новых данных о нежелательных лекарственных реакциях препарата.
- Возникшие изменения должны быть отражены в форме ИС.

Измененная форма ИС:

- должна быть передана в ЭК с сопроводительным письмом,
- копия письма должна храниться в файле исследователя,
- новая форма ИС может использоваться только после одобрения ЭК,
- пациенты, уже подписавшие форму ИС, должны быть поставлены в известность (письмо к пациенту или подписание новой формы ИС).

Страхование испытуемых. В РФ все испытуемые, участвующие в клиническом исследовании, должны быть застрахованы. Это условие считается чрезвычайно важным. Страховой полис должен быть вниматель-

Рис. 2.



но изучен для уточнения условий его применения, исключений (исключенные риски), максимальной величины покрытия ответственности и временных рамок выплаты страховки. В этом случае чрезвычайно важна дата включения пациентов в испытание. Вопрос ответственности без вины также должен быть рассмотрен. Вместе с тем необходимо наличие страхового полиса «профессиональной ответственности» врачей, который включает пункт, касающийся клинических испытаний, в ходе которых врачи выступают в качестве исследователей.

Одной из наиболее серьезных проблем является получение ИС. Даже опытные исследователи не всегда знают, как правильно беседовать с пациентом при получении ИС. Некоторые исследователи считают, что процесс ИС отнимает у них право самим принимать решения и негативно влияет на ход лечения больных. Многие только описывают цели и процедуры исследования, не уделяя должного внимания пользе участия в клиническом испытании, риску, альтернативным методам лечения, конфиденциальности, возможности отказаться от дальнейшего участия в любой момент без объяснения причин. Вся эта информация изложена в форме ИС в доступном виде, но у нас нет уверенности в том, что пациент прочитал и правильно ее понял. Кроме того, очень велико влияние мнения окружающих (родственников, знакомых, соседей) на точку зрения пациента.

Многие пациенты сравнивают себя с подопытными кроликами, когда им предлагается участие в клинических исследованиях. Как развеять это типичное заблуждение? Эта часть статьи адресована, в первую очередь, пациентам, перед которыми возникает вопрос об участии в клинических исследованиях, но также будет полезна и врачам, проводящим эти исследования. Взяв за основу этот текст, можно соста-

вить *информационную брошюру*, которая будет полезна при общении с потенциальными участниками исследования.

Выбор участвовать или не участвовать в клинических исследованиях является персональным решением пациента, принятым без принуждения. Пациенту полезно обсудить с лечащим врачом, членами семьи и друзьями полученную информацию, при необходимости посоветоваться с юристом. Он должен иметь возможность задать исследователю все интересующие его вопросы, получить ответы и иметь достаточно времени для принятия решения. Ответы на наиболее часто задаваемые вопросы, перечисленные ниже, обеспечат пациентов детальной информацией о клинических исследованиях. Они написаны простым и доступным языком и помогут принять верное решение.

Что я должен знать, прежде чем участвовать в клиническом исследовании? Вы должны знать как можно больше информации об исследовании. Не следует стесняться задавать вопросы, а исследовательский персонал должен разъяснять их Вам в понятной для Вас форме. Список примерных вопросов приведен ниже.

Список Ваших вопросов:

1. *Что такое клиническое исследование?*
2. *Что такое программа (протокол) исследования?*
3. *Зачем нужна программа (протокол) исследования?*
4. *Что такое этапы (фазы) клинического исследования?*
5. *Какая защита существует для участников исследования?*
6. *Что такое информированное согласие?*
7. *Кто может участвовать в клиническом исследовании?*
8. *Кто заказывает (спонсирует) клиническое исследование?*
9. *Что происходит во время клинического исследования?*

10. Что такое плацебо?
11. Что такое контрольная группа?
12. Что такое «слепое» или «замаскированное» исследование?
13. Что такое «двойное слепое» или «двойное замаскированное» исследование?
14. Что такое побочный эффект и неблагоприятная реакция препаратов?
15. Какие преимущества и опасности (риски) существуют для меня в случае участия в клиническом исследовании?
16. Что я должен знать, прежде чем дать согласие участвовать в клиническом исследовании?
17. Как мне следует подготовиться для встречи с исследователем или врачом?
18. О чем я должен спросить у исследователей или врачей?
19. Должен ли я продолжать сотрудничество со своим основным лечащим врачом, если я принимаю участие в исследовании?
20. Могу ли я выйти из клинического исследования после его начала и в любой момент исследования?
21. Будет ли мне оплачено участие в исследовании?

Что такое клиническое исследование? Клиническое исследование - любое исследование медицинского продукта с участием людей в качестве субъектов, направленное на выявление или подтверждение клинического фармакологического и/или фармакокинетического эффекта исследуемого препарата и/или выявление нежелательных реакций. Клинические исследования, также называемые медицинскими исследованиями (испытаниями), используются для того, чтобы определить, являются ли новые лекарства и/или методы лечения в равной степени безопасными и эффективными. Тщательно проводимые клинические исследования являются наиболее быстрым и безопасным путем для поиска эффективных методов лечения заболеваний или симптомов.

Идеи для клинических исследований обычно приходят от ученых-исследователей. Когда исследователи проверяют новые методы лечения или процедуры в лабораториях (на животных или в пробирке) и получают обнадеживающие результаты, они начинают планировать первый этап (I фазу) клинических исследований на человеке. Новые методы лечения проходят испытания на человеке только после лабораторных испытаний и опытов на животных, показавших обнадеживающие результаты.

Что такое программа (протокол) исследования? Зачем нужна программа (протокол) исследования? Все клинические исследования основываются на своде правил, называемом протоколом. Протокол описывает типы людей, которые могут принимать участие в исследова-

нии; расписание тестов, процедур, приема препаратов и дозировок, а также длительности исследования. Пока пациенты участвуют в клиническом исследовании, они регулярно наблюдаются исследовательским персоналом для контроля за состоянием их здоровья, безопасностью и эффективностью лечения.

Что такое этапы (фазы) клинического исследования? Клинические исследования экспериментальных лекарственных средств проходят четыре этапа (фазы).

- **На первом этапе (I фаза)** клинического исследования исследователи изучают новое лекарство или метод лечения на небольшой группе людей (20-80 человек), для того чтобы сначала определить его безопасность, установить интервал безопасных доз и идентифицировать побочные эффекты.

- **На втором этапе (II фаза)** изучаемое лекарство или метод лечения назначается большей группе людей (100-300 человек), с целью убедиться, является ли оно эффективным, а также для дальнейшей проверки его безопасности.

- **На третьем этапе (III фаза)** изучаемое лекарство или метод лечения назначается еще большим группам людей (1000 - 3000 человек) для подтверждения эффективности и безопасности, контроля побочных эффектов, а также для сравнения с часто используемыми препаратами и методами лечения, накопления информации, которая позволит использовать это лекарство или метод лечения безопасно.

- **Четвертый этап (IV фаза)** исследований проводится после того, как лекарство или метод лечения были разрешены для применения Министерством здравоохранения РФ. Эти исследования продолжают тестирование изучаемого препарата или метода лечения с целью дальнейшего сбора информации о его воздействии на различные группы людей и выявлении любых побочных эффектов, проявляющихся при длительном использовании.

Какая защита существует для участников исследования? Правительство и Министерство здравоохранения РФ разрабатывают строгие правила и законы для защиты людей, участвующих в клинических исследованиях. Возможность проведения каждого клинического исследования лекарственных средств, медицинской техники и вакцин в России должна быть разрешена Министерством здравоохранения, а также одобрена независимым Этическим комитетом при медицинском учреждении, для того чтобы риски исследования были настолько низки, насколько это возможно, а потенциальная польза перевешивала возможный вред для здоровья людей.

Этический комитет - это независимый комитет, состоящий из врачей, статистиков, юристов и других специалистов, в сферу обязанностей которых входит обес-

10. Что такое плацебо?
11. Что такое контрольная группа?
12. Что такое «слепое» или «замаскированное» исследование?
13. Что такое «двойное слепое» или «двойное замаскированное» исследование?
14. Что такое побочный эффект и неблагоприятная реакция препаратов?
15. Какие преимущества и опасности (риски) существуют для меня в случае участия в клиническом исследовании?
16. Что я должен знать, прежде чем дать согласие участвовать в клиническом исследовании?
17. Как мне следует подготовиться для встречи с исследователем или врачом?
18. О чем я должен спросить у исследователей или врачей?
19. Должен ли я продолжать сотрудничество со своим основным лечащим врачом, если я принимаю участие в исследовании?
20. Могу ли я выйти из клинического исследования после его начала и в любой момент исследования?
21. Будет ли мне оплачено участие в исследовании?

Что такое клиническое исследование? Клиническое исследование - любое исследование медицинского продукта с участием людей в качестве субъектов, направленное на выявление или подтверждение клинического фармакологического и/или фармакокинетического эффекта исследуемого препарата и/или выявление нежелательных реакций. Клинические исследования, также называемые медицинскими исследованиями (испытаниями), используются для того, чтобы определить, являются ли новые лекарства и/или методы лечения в равной степени безопасными и эффективными. Тщательно проводимые клинические исследования являются наиболее быстрым и безопасным путем для поиска эффективных методов лечения заболеваний или симптомов.

Идеи для клинических исследований обычно приходят от ученых-исследователей. Когда исследователи проверяют новые методы лечения или процедуры в лабораториях (на животных или в пробирке) и получают обнадеживающие результаты, они начинают планировать первый этап (I фазу) клинических исследований на человеке. Новые методы лечения проходят испытания на человеке только после лабораторных испытаний и опытов на животных, показавших обнадеживающие результаты.

Что такое программа (протокол) исследования? Зачем нужна программа (протокол) исследования? Все клинические исследования основываются на своде правил, называемом протоколом. Протокол описывает типы людей, которые могут принимать участие в исследова-

нии; расписание тестов, процедур, приема препаратов и дозировок, а также длительности исследования. Пока пациенты участвуют в клиническом исследовании, они регулярно наблюдаются исследовательским персоналом для контроля за состоянием их здоровья, безопасностью и эффективностью лечения.

Что такое этапы (фазы) клинического исследования? Клинические исследования экспериментальных лекарственных средств проходят четыре этапа (фазы).

- **На первом этапе (I фаза)** клинического исследования исследователи изучают новое лекарство или метод лечения на небольшой группе людей (20-80 человек), для того чтобы сначала определить его безопасность, установить интервал безопасных доз и идентифицировать побочные эффекты.

- **На втором этапе (II фаза)** изучаемое лекарство или метод лечения назначается большей группе людей (100-300 человек), с целью убедиться, является ли оно эффективным, а также для дальнейшей проверки его безопасности.

- **На третьем этапе (III фаза)** изучаемое лекарство или метод лечения назначается еще большим группам людей (1000 - 3000 человек) для подтверждения эффективности и безопасности, контроля побочных эффектов, а также для сравнения с часто используемыми препаратами и методами лечения, накопления информации, которая позволит использовать это лекарство или метод лечения безопасно.

- **Четвертый этап (IV фаза)** исследований проводится после того, как лекарство или метод лечения были разрешены для применения Министерством здравоохранения РФ. Эти исследования продолжают тестирование изучаемого препарата или метода лечения с целью дальнейшего сбора информации о его воздействии на различные группы людей и выявлении любых побочных эффектов, проявляющихся при длительном использовании.

Какая защита существует для участников исследования? Правительство и Министерство здравоохранения РФ разрабатывают строгие правила и законы для защиты людей, участвующих в клинических исследованиях. Возможность проведения каждого клинического исследования лекарственных средств, медицинской техники и вакцин в России должна быть разрешена Министерством здравоохранения, а также одобрена независимым Этическим комитетом при медицинском учреждении, для того чтобы риски исследования были настолько низки, насколько это возможно, а потенциальная польза перевешивала возможный вред для здоровья людей.

Этический комитет - это независимый комитет, состоящий из врачей, статистиков, юристов и других специалистов, в сферу обязанностей которых входит обес-

печение защиты прав участников исследований и соблюдения этичности проведения этих исследований. Во всех медицинских учреждениях, которые проводят биомедицинские исследования с участием людей, должны быть этические комитеты (ЭК). ЭК одобряют исследование и наблюдают за его ходом.

Что такое информированное согласие? Информированное согласие - это процесс, позволяющий пациенту свободно подтвердить собственную волю (согласие) участвовать в конкретном исследовании. Перед тем как подтвердить свое согласие, Вы должны быть проинформированы обо всех аспектах клинического испытания, которые могут оказать влияние на Ваше решение принимать участие в исследовании. Чтобы зафиксировать факт согласия, участник исследования должен подписать и датировать документ, который называется Формой информированного согласия. Эта форма дает следующую информацию:

- цели настоящего клинического исследования,
- виды лечения, которые предполагается использовать в исследовании,
- вероятность случайного распределения пациентов между различными видами лечения,
- процедуры, которые Вам предстоит пройти,
- Ваши обязанности как участника исследования,
- ожидаемая продолжительность участия в исследовании,
- приблизительное количество пациентов, которое планируется включить в исследование,
- возможный риск и неудобства,
- ожидаемая польза,
- другие доступные методы лечения, их преимущества и недостатки,
- компенсация и лечение, которые могут быть предоставлены, если Вашему здоровью будет нанесен ущерб вследствие участия в клиническом испытании,
- Ваше право отказаться от участия как до начала, так и в процессе исследования без изменения отношения к Вам со стороны медицинского персонала,
- информация, которая позволяет идентифицировать участников исследования, будет оставаться конфиденциальной, Ваше имя не будет указано при публикации результатов исследования,
- Вы будете незамедлительно информированы о появлении новых данных по безопасности препарата, которые могли бы повлиять на Ваше согласие продолжать участие в исследовании,
- имена и телефоны контактных лиц, к которым Вы можете обратиться по всем вопросам, связанным с исследованием.

Если Вы предполагаете участвовать в исследовании, то исследовательский персонал обязан дать Вам форму информированного согласия, включающую детали ис-

следования. Если русский язык для Вас не родной, Вы можете попросить документы информированного согласия на Вашем родном языке. Прежде чем Вы примете решение участвовать в клиническом исследовании, Вы должны задать все вопросы, которые у Вас возникли по исследованию и форме подтверждения согласия (письменно или устно).

Также Вы можете взять форму информированного согласия с собой домой для обсуждения их с членами Вашей семьи, родственниками и друзьями. Разговор о Вашем осознанном выборе поможет чувствовать себя более комфортно и уверенно при принятии решения. Если Вы решили принять участие в клиническом исследовании, удостоверьтесь, что Вы взяли подписанную и датированную копию формы информированного согласия и что Вы сможете просмотреть их в любое время.

Запомните, что информированное согласие - это больше чем подписанный документ. Это не просто Ваша роспись. Это - процесс, который продолжается на протяжении всего исследования.

Вы не должны стесняться задавать вопросы исследователям до, во время и после исследования.

Кто может участвовать в клиническом исследовании? Все клинические исследования имеют правила, в которых описывается, кто может принять в них участие. Эти правила основываются на таких факторах, как возраст, тип болезни, история заболевания и настоящее состояние здоровья. Прежде чем Вы примете участие в клиническом исследовании, Вы должны подходить для этого исследования. Некоторые исследования нуждаются в добровольцах с заболеваниями или определенными состояниями, в других же требуются здоровые добровольцы. Здоровые добровольцы принимают участие в первой фазе исследований, изучении вакцин и профилактических исследованиях, проводимых у взрослых и детей.

Факторы, позволяющие Вам участвовать в исследовании, называются *критериями включения*; факторы, не позволяющие Вам участвовать в исследовании - *критериями исключения*. Важно заметить, что критерии включения и исключения не используются, для того чтобы отказать людям персонально. Напротив, эти критерии применяются для выявления подходящих участников и обеспечения их безопасности. Критерии помогают исследователям ответить на вопросы, запланированные в исследовании.

Кто заказывает (спонсирует) клиническое исследование? Клинические исследования могут заказываться (спонсироваться) Правительством, Министерством здравоохранения, медицинскими учреждениями, научно-исследовательскими институтами, фармацевтическими компаниями, индивидуальными врачами-ис-



следователями. Исследования могут проводиться в больницах, поликлиниках, медицинских институтах и клиниках.

Что же происходит во время клинического исследования? Процесс клинического исследования, в котором Вы принимаете участие, зависит от типа исследования. Исследовательский коллектив состоит из докторов, медсестер и социальных работников. В начале исследования они проверяют состояние Вашего здоровья, дают Вам специальные инструкции, затем тщательно наблюдают за Вами во время исследования, а также контактируют с Вами после завершения исследования.

Некоторые клинические исследования включают большее количество анализов и врачебных осмотров, чем обычно это требуется для Вашего заболевания или состояния. При всех типах исследований Вы будете работать с исследовательским коллективом. Ваше участие будет наиболее успешным, если Вы будете тщательно следовать протоколу и контактировать с исследовательским персоналом. Определения некоторых терминов, приведенных ниже, помогут Вам понять, что происходит в исследовании.

Что такое плацебо? Плацебо - это неактивное вещество (таблетка, жидкость, порошок), которое не имеет лечебного эффекта. В клинических исследованиях экспериментальные виды лечения часто сравниваются с плацебо для оценки эффективности лечения. Вы должны знать о вероятности случайного распределения видов лечения среди пациентов.

Что такое контрольная группа? Контрольная группа - это стандарт, с помощью которого оцениваются экспериментальные наблюдения. Во многих клинических исследованиях одной из групп пациентов назначается экспериментальное лекарство или лечение, в то время как в контрольной группе назначается стандартное лечение болезни или плацебо.

Что такое «слепое», или «замаскированное» исследование? «Слепое», или «замаскированное» исследование - исследование, при котором участники (пациенты) не знают, в экспериментальной или контрольной группе они находятся.

Что такое «двойное слепое», или «двойное замаскированное» исследование? Термин «двойное слепое», или «двойное замаскированное» означает исследование, в котором ни участники (пациенты), ни персонал не знают, кто получает экспериментальное, а кто стандартное лечение или плацебо. Эти исследования проводятся для того, чтобы ожидания пациентов и врачей от экспериментального препарата не повлияли на исход лечения.

Что такое побочный эффект и неблагоприятная реакция препаратов? Побочный эффект - это любое нежелательное действие или воздействие лекарства или ле-

чения. Негативное или побочное действие может включать головную боль, тошноту, слабость, раздражение кожи или другие физические проблемы. Экспериментальное лечение должно оцениваться как по немедленным, так и по отсроченным побочным эффектам.

Какие преимущества и опасности (риски) существуют при участии в клиническом исследовании? Существуют как преимущества, так и риски, связанные с участием в клиническом исследовании. Участвуя в клиническом исследовании, Вы, возможно, сможете:

- принять активное участие в заботе о собственном здоровье,
- получить доступ к новым видам лечения, которые не доступны для других членов общества,
- получить профессиональную медицинскую помощь в ведущих медицинских учреждениях и у ведущих специалистов, также Вам станут доступны дополнительные методы диагностики, обследования,
- помочь другим пациентам.

Клинические исследования имеют следующие опасности (риски):

- могут быть побочные эффекты при применении лекарственных средств,
- лечение может оказаться неэффективным для Вас,
- программа (протокол) исследования может занять у Вас много времени (визиты в исследовательский центр, лечение),
- режимы дозирования могут быть более сложнее, чем при стандартном лечении.

Заключение. Представленный материал может стать хорошим подспорьем для врача-исследователя в трудном и требующем времени процессе получения ИС. Всегда есть вероятность, что пациенты, вначале согласившиеся принимать участие в клиническом исследовании, после изучения информационной брошюры и обстоятельной беседы с врачом откажутся от участия. Однако врач должен всегда быть уверен, что он действовал в интересах больного, а также честно выполнил свой профессиональный долг и требования к современным научным исследованиям.

Abstract

Good clinical practice are the standards of the planning, realization, monitoring, documentation, control of clinical trials, which provide reliability and punctuality of the information and maintenance of the permissions, inviolability and confidentiality of the participants (ICH Harmonized Tripartite Guideline for GCP). These standards concern of permissions maintenance and safety of the participants and have to use in all clinical trials. Some refusals can be concerned only with local legislation.

Местная иммуномодуляция при заболеваниях верхних дыхательных путей

М.В.Леонова, О.В.Ефременкова

Российский государственный медицинский университет, Москва

В повседневной практике для большинства врачей основным источником проблем остаются острые и хронические заболевания верхних дыхательных путей. Прежде всего, из-за их распространенности. Вряд ли существенно можно повлиять на такие предрасполагающие факторы, как социальная активность пациента, загрязнение воздуха, холодный климат и прочее, однако стимуляция местного иммунитета слизистых оболочек может поставить надежный заслон на пути ряда инфекций или привести к их abortивному течению. Одним из препаратов для усиления иммунного барьера является ИРС19 (Солвей Фарма, Франция). Это первый препарат, полученный в результате лизиса различных бактерий, применяемый в форме назального аэрозоля как при острых, так и при хронических бактериальных инфекциях верхних дыхательных путей. Препарат получают путем лизиса патогенных микроорганизмов, таким образом, чтобы сохранялись важнейшие антигенные детерминанты наиболее частых возбудителей респираторных инфекций. В целом ряде исследований была показана клиническая эффективность ИРС19 при профилактическом назначении и при лечении респираторных инфекций у детей и взрослых.

Вдыхаемый воздух согревается и увлажняется в носовых ходах. Турбулентность воздушного потока и грубые волоски в передних отделах носовых ходов способствуют оседанию крупных частиц пыли, в других же отделах полости носа происходит фильтрация более мелких частиц, до 6 мкм в диаметре. В носовых раковинах воздушный поток становится ламинарным и скорость его падает. Процесс согревания и увлажнения воздуха, а также оседание частиц, проходят более эффективно, так как слизистая оболочка в области носовых раковин богата сосудами по сравнению с нижележащими отделами дыхательных путей. Поверхностный эпителий состоит из реснитчатых и бокаловидных клеток, подслизистых желез и слоя слизи. Эта слизь в результате работы ресничек продвигается по направлению к носоглотке, где воздушный поток становится больше; эпителий смывается и заглатывается. Примерно каждые 10 мин слой слизи обновляется. Придаточные пазухи носа также выстланы реснитчатым эпителием, секретирующим слизь, и открываются в средние или верхние носовые ходы. Аденоиды на задней стенке носоглотки и миндалины у основания языка непосредственно связаны с работой мукоцилиарного транспорта и потоком воздуха. Это местоположение усиливает их защитные свойства [1].

Слизь содержит гликопротеины, которые обеспечивают ее вязкостно-эластические свойства. Кроме того, в ней содержатся лизоцим и секреторный IgA. Секреторный IgA представляет собой димер, состоящий из двух мономеров ковалентно связанных с секреторным

компонентом, что предохраняет иммуноглобулин от деструкции [1,8]. Период его биологической полужизни составляет 6 дней. Он не способен связывать компонент или вызывать его активацию. Функция этого иммуноглобулина - предохранять слизистые поверхности тела от проникновения микроорганизмов в ткани. Он обладает способностью связывать токсины и вместе с лизоцимом проявляет бактерицидную и противовирусную активность. IgA действует как агглютинатор микроорганизмов и нейтрализатор токсинов, ингибируя связывание вирусов и бактерий с поверхностью слизистых оболочек, и таким образом ингибирует их репликацию [1]. Для предупреждения проникновения патогенных микроорганизмов слизистая оболочка обладает автономной иммунной системой, компонентами которой являются местные В- и Т-лимфоциты, макрофаги, а также продукты их секреции.

Местная иммунная система, ответственная за защиту инфекций на поверхности слизистых оболочек, подвергается различным нарушениям [8]. Наряду с первичным нарушением иммунной системы вторичные нарушения являются наиболее частой причиной хронических рецидивирующих инфекций дыхательных путей. Риск инфекций особенно повышается в силу того, что факторы, ответственные за нарушение мукоцилиарной системы, одновременно ухудшают и иммунную защиту. Это касается ингаляционных и инфекционных патогенных факторов. При дисбалансе в системе иммунитета макроорганизма под действием бактерий может произойти угнетение иммунной системы продуктами

секреции бактерий и эндотоксинами, освобождаемыми в процессе бактериолиза. При этом иммуностимуляции, усиливающейся с ростом числа бактерий, противостоит ими обусловленная иммуносупрессия. В механизме иммуносупрессии лежит сниженная способность лимфоцитов периферической крови человека к репарации ДНК и накопления повреждений ДНК, что приводит к генетической нестабильности. Это длительный процесс, усиливающийся под влиянием антибактериальной терапии. Он может быть ослаблен при применении иммуномодуляторов. При отсутствии иммунологической поддержки возникает опасность развития рецидива и угроза перехода заболевания из острой формы в хроническую. С учетом этого обстоятельства представляется целесообразным иммунопрофилактика и иммунотерапия с помощью препаратов, содержащих бактериальные антигены. Такая терапия должна проводиться в каждом случае заболевания респираторной инфекцией. Если все же врачом принимается решение о проведении антибиотикотерапии, то иммунотерапия абсолютно необходима во избежание возникновения иммунологической недостаточности ятрогенной природы [9].

ИРС19 - один из препаратов, созданных для коррекции местного иммунитета. Это первый лизат из бактерий в форме аэрозоля для введения через нос, применяемый как при острых, так и хронических бактериальных инфекциях верхних дыхательных путей. Препарат содержит антигенные детерминанты наиболее частых возбудителей респираторных инфекций (19 штаммов): *Streptococcus pneumoniae* I, II, III, V, VIII, XII; *Streptococcus pyogenes* A, C, G; *Streptococcus faecalis* D (S19), D (S105); *Micrococcus pyogenes*; *Gaffkya tetragena*; *Neisseria catarrhalis*; *Neisseria flava*; *Neisseria perflava*; *Haemophilus influenzae*; *Klebsiella pneumoniae*; *Moraxella catarrhalis*.

Для лизиса микроорганизмов используется оригинальная биологическая методика, позволяющая получать растворимые и неденатурированные антигены с сохранением специфических свойств каждого штамма. Эти антигенные детерминанты не являются патогенными. На слизистой оболочке они стимулируют местные защитные иммунные реакции, идентичные реакциям, вызываемым живыми возбудителями. ИРС19 обладает десенсибилизирующим действием: он содержит элементы полипептидной структуры, введение которых в организм препятствует образованию сенсibilизирующих антител, обнаруживаемых при аллергии, вызываемой микробами.

Учитывая специфику анатомии, физиологии и иммунологических условий носоглотки, был выбран и путь введения ИРС19 - через слизистую оболочку верхних дыхательных путей. Слизистая в этой области имеет огромную поверхность, интенсивно снабжена кровеносными и лимфатическими сосудами. Будучи очень активной физиологически, она образует входные ворота

для большинства инфекций и служит своего рода местом сбора бактерий.

Основными механизмы действия ИРС19 направлены на увеличение числа иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке; индукцию специфических секреторных антител класса IgA (sIgA); образование защитного слоя из sIgA на поверхности слизистой оболочки; повышение активности макрофагов. Таким образом, препарат стимулирует специфические и неспецифические реакции иммунной защиты [5, 9].

Препарат назначается с профилактической целью, а также с лечебной, пациентам с инфекциями верхних дыхательных путей (ринит, ринофарингит, евстахиит, отит, ларингит, гайморит и т.д.).

Обзор клинических исследований препарата ИРС19. Рядом клинических исследований, проведенных в РФ, была показана эффективность препарата ИРС19 в лечении заболеваний верхних дыхательных путей, что клинически выражалось в уменьшении тяжести заболевания, ускорении выздоровления и сокращении сроков заболевания.

В 2000 г. на базе СПб НИИ уха, горла, носа и речи МЗ РФ и поликлиники №38 г. Санкт-Петербурга было проведено исследование оценки эффективности ИРС19 в лечении острых ринофарингитов [13]. В исследование было включено 40 добровольцев. 26 из них получали терапию препаратом ИРС19 в течение недели по 4-5 доз в каждый носовой ход. Контрольная группа из 14 человек не получала препарата. Проводился контроль венозной крови и носового секрета в 1, 3-й и 7-й день лечения. Эффективность лечения оценивалась в ходе осмотра пациентов, анализа рино- и фарингоскопической картины и температуры тела, а также по лабораторным показателям (СОЭ, концентраций интерлейкинов - 1 β и -4, а также интерферонов периферической крови - α и - γ , и концентраций sIgA, IgM, IgG1-4 и C3 компонента комплемента в носовом секрете [6, 11]. Результаты исследования показали применение ИРС19 сопровождается быстрой нормализацией температуры тела, вызывает достоверное снижение концентрации интерлейкинов - 1 β в сыворотке крови уже к 3-м суткам (на 43,5%), а на 7-е сутки - на 63,7%; в группе ИРС19 концентрация интерферона- γ достоверно снижалась к 3-м суткам - на 52%, а к 7-м - на 38,5%, в то время как в контрольной группе к 3-м суткам уровень интерферона- γ в сыворотке крови нарастал на 4%, а к 7-м - сокращался на 23,6% от исходного, предшествовавшего лечению. Кроме того, уровень интерлейкина-4 в сыворотке крови снижался от исходной точки к 3-м суткам на 5%, а к 7-м - на 25% ($p < 0,01$). В контрольной группе концентрация интерлейкина-4 в сыворотке крови снижалась к 3-м суткам на 29%, а к 7-м - на 65% ($p < 0,001$ в обоих случаях по сравнению с исходной точкой). Сывороточная концентрация интерферона-

α претерпевала сходную динамику как в экспериментальной, так и в контрольной группе; на протяжении 7-дневного наблюдения в обоих случаях она снижается на 38-41%. Повышение эффективности гуморального иммунного ответа под действием ИРС 19 подтверждается результатами оценки концентрации СЗ компонента комплемента в носовом секрете; к 7-м суткам показатели концентрации возросли на 48% относительно контроля.

На базе кафедры оториноларингологии РГМУ в 2000 г. было проведено исследование эффективности применения препарата ИРС19 для профилактики респираторных инфекций у людей, часто и длительно болеющих воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей [12]. Была отобрана группа из 23 пациентов от 15 до 60 лет (средний возраст $34,2 \pm 1,59$ лет), у которых в анамнезе имелись указания на повторные, 2-3 раза в год (в среднем $2,4 \pm 0,39$) респираторные инфекции в течение предыдущего года. В исследовании не были включены пациенты с органическими изменениями в полости носа и глотки, требующие хирургического лечения (хронический синусит, искривление перегородки носа, гипертрофический ринит, хронический тонзиллит и др.), а также пациенты с верифицированной бактериальной, пищевой или лекарственной аллергией.

Иммунизация была начата в осенние месяцы (сентябрь-октябрь), препарат ингалировали по одному разу в каждый носовой ход 2 раза в день (утром и вечером) в течение 2 недель. Испытуемые отметили хорошую переносимость препарата, лишь два человека указали на легкое раздражающее действие ингаляции, проявившееся чиханием, невыраженным и быстро преходящим ощущением заложенности носа. После проведенной 2-недельной иммунизации у большинства (19 чел.) в течение 4 мес. респираторные инфекции не отмечались. У четырех пациентов в этот период наблюдались острые респираторные заболевания, однако протекали они легче, и выздоровление наступило в более короткие сроки. Начиная приблизительно с 3-4 месяцев после проведенной иммунизации ее эффективность постепенно снижалась, и это проявилось возобновлением у пациентов респираторных заболеваний, частота которых, однако, не достигла показателя предыдущего года. В результате среднее количество респираторных заболеваний в данной группе за год составило $1,8-0,17$ ($p < 0,05$).

На той же базе проводилась оценка эффективности препарата ИРС19 при лечении 22 больных (от 7 до 56 лет) с воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей [12]. Из них 15 человек с острыми заболеваниями (7 больных с острым ринитом и ринофарингитом, 3 человека с острым фаринголарингитом, по 2 - с катаральным риносинуситом и катаральной ангиной, 1 больной с острым катаральным

отитом) и 7 - с обострением хронического воспаления в области верхних дыхательных путей (2 больных с хроническим пристеночно-гиперпластическим синуситом, 3 - с хроническим гиперпластическим фарингитом, у 1 - с хроническим катаральным и у 1 - хроническим гнойным средним отитом-мезотимпанитом). Препарат назначался по 1 дозе 3-5 раз в день до исчезновения симптомов воспаления, обычно 8-10 дней. Abortивного течения удалось добиться у 4 больных (по 2 человека с острым ринитом и фаринголарингитом). Хорошие результаты были получены у 8 человек (4 с острым ринитом и ринофарингитом, 2 с катаральной ангиной, по 1 больному с острым ринофарингитом и катаральным средним отитом) - у них заболевание протекало легче и завершилось в среднем на 2-3 дня быстрее обычного. Удовлетворительные результаты отмечены у 3-х больных (1 больной с острым ринитом и 2 - с катаральным синуситом), у которых процесс полностью разрешился лишь при дополнении ее комплексной традиционной терапией. При острых заболеваниях препарат оказался высоко эффективным у тех больных, которые начали лечение в первые сутки, а лучше - в первые часы заболевания. Хорошие результаты получены также у 4 больных, ранее (4-6 месяцев назад) проводивших иммунопрофилактику препаратом ИРС19. Менее результативным лечение оказалось при его начале в поздние сроки, в разгар заболевания - у этих больных процесс приобретал вялое, затяжное течение. Полученные результаты показали, что при проведении профилактики воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей у лиц, часто и длительно болеющих, иммунокорректор ИРС19 обладает высокой эффективностью, однако однократной иммунизации бывает достаточно лишь на 3-4 месяца, после чего ее целесообразно повторить. Показана также высокая эффективность препарата при лечении больных с острыми респираторными инфекциями и обострением хронических заболеваний ЛОР-органов, однако лечение следует начинать, насколько это возможно, в ранние сроки.

На базах кафедры детской оториноларингологии педфака РГМУ проводилось контролируемое исследование, в ходе которого оценивался лечебный и профилактический эффект, в условиях как поликлиник так и стационара [3]. В исследование было включено 55 больных с острыми синуситами (29 мальчиков, 26 девочек) в возрасте от 1 года до 13 лет. 20 из них относились к категории часто болеющих, все они состояли на учете у районных оториноларингологов по поводу патологии лимфоузлов (гипертрофия аденоидных вегетаций, небных миндалин различной степени выраженности). Дети с легкими и среднетяжелыми формами острого синусита лечились амбулаторно, с тяжелыми - в условиях стационара. Препарат

ИРС19 добавляли к базовому лечению основного заболевания (полусинтетические пенициллины, местные сосудосуживающие средства, физиотерапия, саннирующие punctии верхнечелюстных пазух) по схеме 1-2 распыления в оба носовых хода 1-2 раза в день. Контрольная группа включала 55 детей с диагнозом «острый синусит» примерно такого же возрастного и полового состава. Эти дети получали только базовую терапию без препарата ИРС19. Эффективность препарата у детей основной группы оценивали по срокам нормализации общего клинического состояния, эндоскопической картины полости носа, показателей общих клинических анализов крови и мочи. О тяжести синусита судили по данным рентгенологической картины, УЗИ, результатам диагностической punctии, данным микробиологического исследования секрета полости носа и показателей специфического иммунитета (sIgA, IgA, IgG) в слюне в разные сроки наблюдения. У 89% констатируется выздоровление, у 11% - улучшение. У 81% больных с гнойными формами установлено выздоровление, у 19% - улучшение. В основной группе число койко-дней, проведенных больными в стационаре, по сравнению с контрольной группой, получавшей стандартную терапию, было меньше, как и число punctий верхнечелюстных пазух. У 9 больных с острым синуситом, входящих в основную группу, было выявлено сопутствующее заболевание - острый средний отит. У этих детей были получены отличные результаты лечения. При этом у 2 детей была гнойная форма среднего отита, у 7 - катаральная. Курс лечения, достаточный для полного выздоровления, составил 7-8 дней. По данным катamnестического опроса родителей и осмотра детей через 3 месяца после окончания применения препарата из 55 детей: 41 ребенок не заболел на фоне сезонного подъема заболеваемости, причем все дети посещали массовые детские учреждения (школы, детские сады): 8 детей перенесли заболевание в более легкой, чем обычно, форме.

С.А.Каргаполов, И.А.Тузанкина и соавт. в 2000 г. на базе отдела клинической иммунологии Областной детской клинической больницы №1 г. Екатеринбурга провели клинико-лабораторное иммунологическое исследование эффективности препарата ИРС19 в группе из 38 детей (от 3 до 14 лет) с диагнозами: хронический риносинусит, хронический тонзиллит, рецидивирующий бронхит [16]. Причем более чем у половины детей отмечалось сочетание двух или трех диагнозов.

Курс состоял из интраназального приема препарата по одной дозе в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 14 дней. Лечение проводилось в стадии ремиссии или в стадии реконвалесценции. Клиническое и лабораторное обследование проводилось дважды - до лечения и через 3 месяца после окончания курса. Они включали клиническую оценку состояния ребенка, оп-

ределение характера, тяжести заболевания, частоты и длительности рецидивов, необходимость применения антибиотиков. Лабораторные тесты оценки состояния иммунной системы включали общий анализ периферической крови, определению популяций и субпопуляций лимфоцитов, определение концентрации в сыворотке крови иммуноглобулинов классов А, М, G, определение спонтанной и стимулированной активности нейтрофилов. При первичном обследовании у всех детей были выявлены различные признаки снижения иммунной защиты.

Частота рецидивов - два и более раза в течение трех месяцев - наблюдалась у 86,5% в группе получающих ИРС19 (в среднем 2,4). Среднее количество дней болезни составляло соответственно 33 и 26 за 3 месяца до лечения; среднее количество дней приема антибиотиков - 9 и 12.

При анализе лабораторных данных у большинства детей было выявлено снижение количества иммунокомпетентных клеток, их регуляторных субпопуляций. Показатели нейтрофильного фагоцитоза (процент фагоцитирующих нейтрофилов, фагоцитарное число, абсолютное количество фагоцитирующих нейтрофилов) в исходных данных были различны, но у 87% детей констатируется истощение функционального резерва этих клеток, выявляемое в тестах спонтанного фагоцитоза. Повторное лабораторное обследование проводилось через 3 месяца для оценки эффективности терапии.

Анализ применения данных препаратов дал следующие результаты. В группе детей, получающих ИРС19, удалось снизить среднее количество рецидивов и обострений в 2,5 раза (с 2,4 до 0,9) среднее количество дней болезни в 3,3 раза (с 33 до 10). У 41% детей вообще не было рецидивов, а еще у 41% наблюдался 1 рецидив.

Если до лечения у 86% детей длительность рецидивов составляла более 15 дней, то после курса ИРС19 рецидивы продолжительностью более 2 недель были лишь у 15% детей.

Снизилась и средняя продолжительность заболевания. Если до лечения 75% детей имели продолжительность заболевания более 15 дней, то после лечения этот показатель составил 6%. Применение данных препаратов позволило в 3 раза снизить продолжительность антибактериального лечения.

73% детей после приема ИРС19 не нуждались в антибактериальной терапии при последующих обострениях, так как они протекали в значительно более легкой форме (тогда как до применения ИРС19 лишь 5% детей лечились без антибиотиков).

Анализ иммунологических показателей детей, принимавших ИРС19, не выявил достоверных изменений иммунокомпетентных клеток. Достоверно увеличилась концентрация IgM в сыворотке крови, из показателей нейтрофильного фагоцитоза отмечалась нор-

мализация количества фагоцитирующих нейтрофилов.

И.И. Балаболкин и соавт. (Научный центр здоровья детей РАМН, Москва) оценили использование препарата ИРС19 для профилактики интеркуррентных респираторных заболеваний у детей с бронхиальной астмой [17]. Было обследовано 40 детей в возрасте от 3 до 15 лет с бронхиальной астмой и частыми интеркуррентными респираторными инфекциями: 30 детей получали ИРС19 в сочетании с базисной противовоспалительной терапией, 10 детей составили контрольную группу. У 30 детей в возрасте от 3 до 15 лет, страдающих atopической формой бронхиальной астмы, легкое течение болезни отмечалось у 3, среднетяжелое — у 24, тяжелое — у 3 детей. У 6 больных бронхиальной астме сопутствовал atopический дерматит, у 18 — аллергический ринит. У 10 детей был диагностирован хронический тонзиллит, у 8 — при клиническом обследовании выявлены признаки бронхиальной инфекции (бронхит), у 2 — повторные отиты. Развитие бронхиальной астмы у 15 пациентов было связано с сенсибилизацией к аллергенам домашней пыли, у 11 — к *Dermatophagoides pteronyssinus* и у 4 — к *Dermatophagoides farinae*. Острая респираторная инфекция вызывала обострение бронхиальной астмы у всех больных со средней частотой $6,5 \pm 0,5$ в год.

ИРС19 применяли интраназально по 1 ингаляционной дозе в каждую половину носа в течение 1 мес. Лечение ИРС19 проводилось на фоне противовоспалительной терапии инталом или тайледом у детей при легком и среднетяжелом течении заболевания и ингаляционными глюкокортикостероидами (Бекотид, Аликсотид, Пульмикорт) — при тяжелом. Контрольную группу составили 10 детей с бронхиальной астмой, получавшие только базисную (противовоспалительную) терапию. В течение 6 мес. после лечения в основной и контрольной группах регистрировались число обострений заболеваний ЛОР-органов, частота интеркуррентных острых респираторных вирусных заболеваний, а также средняя продолжительность острого периода инфекционных заболеваний и обострений бронхиальной астмы.

Исследовались уровни иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови и секреторных IgA1 и IgA2 в слюне методом радиальной иммунодиффузии по Mancini с помощью антисывороток (Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.И. Габрического).

Уровень общего IgE в сыворотке определялся методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием реактивов набора «ДИА-ПЛЮС» (НПО «Биотехнология»).

У части больных исследовался также состав микрофлоры слизи носа и зева стандартными микробиологическими методами.

Важным терапевтическим эффектом применения ИРС19 было снижение частоты и длительности интер-

куррентных острых респираторных вирусных инфекций у детей в основной группе в 2 раза ($p < 0,05$) и обострений бронхиальной астмы в 1,3 раза.

Применение ИРС19 способствовало снижению частоты обострения хронической инфекции верхних дыхательных путей у детей с бронхиальной астмой в 3 раза ($p < 0,001$), причем продолжительность их уменьшилась в 1,8 раза ($p < 0,001$). В контрольной группе детей с бронхиальной астмой, получавших только базисную терапию, существенного снижения респираторной заболеваемости отмечено не было.

Кроме того, на фоне лечения ИРС19 повышались содержание IgG в сыворотке крови и уровень IgA2 в слюне. В основной группе после завершения лечения отмечалось снижение содержания общего IgE в сыворотке крови у 18 детей, отсутствие динамики — у 10 детей, незначительное повышение — у 2 пациентов. Уровни IgM и IgA в сыворотке крови существенных изменений не претерпевали.

Исследование состава микрофлоры у больных бронхиальной астмой детей показало, что количество патогенной флоры после лечения ИРС19 снизилось. Уменьшилось число больных, выделявших *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, увеличилось количество выделителей сапрофитной флоры. Исходя из этих данных, можно полагать, что терапевтический эффект ИРС19 в значительной мере опосредуется на уровне изменений микробиоценоза верхних дыхательных путей и что это, вероятно, связано с изменениями в иммунном ответе.

Побочных действий при применении препарата ИРС19 не наблюдалось.

По согласованию с Комитетом здравоохранения Москвы, в начале декабря 2000 г. для проведения неспецифической профилактики ОРЗ у детей дома ребенка №2 Северо-Западного административного округа Москвы был использован препарат ИРС19, предоставленный фирмой Солвей Фарма в качестве благотворительной помощи [18]. Следует отметить, что в этом доме ребенка находились дети с различной патологией, большинство — с диагнозами: перинатальная энцефалопатия, недоношенность, ДЦП, а также с генетическими нарушениями и ослабленным иммунитетом.

ИРС19 применяли по обычной схеме: 1 доза препарата распылялась в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 2 недель детям в возрасте от 3 мес до 3 лет. Курс неспецифической профилактики получили 80 детей.

В качестве внешней контрольной группы были выбраны воспитанники дома ребенка №6 Центрального административного округа Москвы (49 детей), не получавшие профилактические препараты, а группой внутреннего контроля являлись дети из дома ребенка №2 (31 человек), среди которых препарат не использовался. Профилактическая эффективность препарата

оценивалась по частоте заболеваний гриппом и ОРЗ среди детей, получавших и не получавших препарат (количественно и в показателях на 100 детей).

Анализ проведенной работы показал, что в эпидемический сезон 2000-2001 гг. заболеваемость гриппом и ОРЗ среди детей, не получавших профилактический препарат (ИРС19), была высокой и не имела достоверных различий с уровнем заболеваемости в предыдущий эпидемический сезон 1999-2000 гг. (100,0 и 95,7 на 100 детей соответственно).

Помимо профилактической эффективности препарата была изучена ответная реакция организма на введение ИРС19. С этой целью в течение двух недель проводилось медицинское наблюдение за детьми, получавшими препарат. Какие-либо необычные общие и местные реакции и осложнения не были зарегистрированы.

Из представленных данных видно, что заболеваемость среди детей, получавших препарат, в 3 раза ниже, чем среди детей, не получавших его (32,1 и 100,0 на 100 детей соответственно). Аналогичная картина наблюдается при сравнении с группой внешнего контроля. Учитывая значительную распространенность респираторных инфекций среди детей раннего возраста, полученные результаты убедительно свидетельствуют о достаточно высокой степени эффективности ИРС19 для профилактической защиты от острых респираторных инфекций.

Были также рассмотрены экономические параметры, которые позволяют сопоставить затраты на применение препарата с экономическим ущербом, предупрежденным в результате его применения. Для расчета были использованы следующие показатели: стоимость профилактического курса ИРС19 для одного ребенка (120 руб. по аптечному прейскуранту), число предупрежденных случаев заболеваний ОРЗ (в конкретной ситуации - 54 не заболевших ребенка), затраты на лечение одного случая заболевания ребенка гриппоподобными инфекциями - 1,1 тыс. руб., затраты на выполнение профилактических мероприятий (наблюдение за ребенком, медицинские манипуляции) - 25 руб. [19].

Исходя из проведенных расчетов, предупрежденный расход на лечение детей от ОРЗ составил 59,4 тыс. руб. (1,1 тыс. руб.х54), стоимость препарата - 9,6 тыс. руб. (120 руб.х80) и затраты на выполнение профилактических мероприятий - 2,0 тыс. руб. (25 руб.х80). Затраты на лечение заболевших детей, получавших ИРС19, составили 28,6 тыс. руб. (1,1 тыс. руб.х26). Таким образом, экономическая выгода от применения ИРС19 в доме ребенка №2 составила 19,2 тыс. руб. (59,4 тыс. руб. - 9,6 тыс. руб. - 2 тыс. руб. - 28 600 тыс. руб.), т.е. на 1 руб., затраченный на профилактику, получен эффект в размере 1,5 руб. (59,4 тыс. руб. / 40,2 тыс. руб.).

В 2000 г. на базе кафедры клинической фармакологии РГМУ было проведено контролируемое клини-

ческое исследование по оценке эффективности ИРС19 при лечении острых инфекций верхних дыхательных путей у детей [15]. В исследование были включены 50 детей в возрасте от 2 до 15 лет с респираторной патологией (острый ринит, острый ринофарингит, острый катаральный гайморит в сочетании с аденоидитом, евстахиитом, ларингитом, отитом) легкой степени тяжести. Лечение проводилось амбулаторно. В основной группе (25 больных) лечение включало симптоматическую терапию (антигистаминные средства, полоскания, капли в нос, физиотерапия) в сочетании с ИРС19. ИРС19 вводился по 1 ингаляции в каждый носовой ход 2 раза в сутки в течение 5-12 дней. В контрольной группе назначалась только симптоматическая терапия; антибактериальные средства в обеих группах не применялись. Группы детей были сопоставимы по полу, возрасту и диагнозам. Физикальное исследование проводилось в 1-й, 4-5-й и 10-14-й дни; исследование клинического анализа крови - до и после лечения, при необходимости выполнялась рентгенография придаточных пазух носа. Клиническую эффективность оценивали по следующим критериям: выздоровление - исчезновение всех симптомов заболевания, улучшение - значительное уменьшение симптомов, отсутствие эффекта сохранения или нарастание симптомов заболевания; учитывали также продолжительность заболевания. Диагноз острого катарального гайморита подтверждался с помощью ультразвукового исследования гайморовых пазух носа (выявление пристеночного утолщения слизистой оболочки). У 19 детей отмечалась субфебрильная температура в первые 2-3 дня заболевания (у 12 больных в основной группе и у 7 - в контрольной). У 55% детей была выявлена бактериальная флора (в 63,4% - стафилококк, в 18,1% - стрептококки, в 18,1% - их ассоциация), в 45% случаев - посевы роста не дали. В целом, клиническая эффективность в основной и контрольной группах была сопоставимой: выздоровление имело место у 21 из 23 в основной группе (двое детей выбыли из исследования в связи с развитием побочных эффектов) и у 23 из 25 больных в контрольной группе. Улучшение отмечено у двух больных в каждой группе. Нами не было обнаружено достоверных различий по клинической эффективности препарата между двумя группами в зависимости от диагноза. Вместе с тем, несмотря на равную клиническую эффективность в обеих группах наблюдения, продолжительность заболевания была различной и составила в среднем 7,7 и 9,2 дня соответственно в основной и контрольной группах. Анализ продолжительности заболеваний у детей с разными нозологическими формами показал, что наиболее значимые различия наблюдались при ринитах и ринофарингитах: ИРС19 способствовал сокращению продолжительности заболевания на 1,5-2 дня в основной группе по сравнению с контрольной. У детей с ост-

рым гайморитом существенных различий в продолжительности болезни не было отмечено. У 2 детей, из группы получавших ИРС19, на 2-й день развилась аллергическая реакция по типу крапивницы, что послужило причиной отмены препарата. Однако причинно-следственной связи развития данного побочного эффекта с применением ИРС19 установить не удалось. Таким образом, для лечения острых инфекций верхних дыхательных путей легкой степени тяжести у детей в случаях, когда не показаны антибиотики, может успешно применяться препарат ИРС19, обладающий иммуномодулирующим действием. Так как в настоящем исследовании было обнаружено, что в половине случаев острые респираторные заболевания у пациентов имели бактериальную этиологию. В исследовании использование ИРС19 с лечебной целью с первых дней заболевания способствовало более быстрому регрессу клинических симптомов и ускорению выздоровления при острых ринитах и ринофарингитах у детей. Ни в одном случае не наблюдалось ухудшения течения заболевания и не потребовалось добавление антибиотиков.

В исследовании, проведенном в РГМУ совместно с Институтом повышения квалификации Федерального управления «Медбиоэкстрем» при МЗ РФ и детской поликлиники №21 г. Москвы было обследовано 55 длительно и часто болеющих детей. 45 из них получали ИРС19, 10 детей составляли группу контроля [4, 5]. Иммунологически обследованы 15 детей, получавших ИРС19. У большинства детей была диагностирована сочетанная патология верхних дыхательных путей (более 6 эпизодов ОРВИ в год, аденоиды, трахеобронхиты, риносинуситы, фаринготонзиллиты, отиты). Тридцать детей (13 мальчиков и 17 девочек) в возрасте 2-7 лет (19 человек), 8-10 лет (6 человек), старше 10 лет (5 человек), получавших ИРС19, и 10 детей (5 мальчиков и 5 девочек) в возрасте 2-7 лет (6 человек), 8-10 лет (2 человека), старше 10 лет (2 человека) контрольной группы, не получавшей ИРС19, наблюдались в течение трех месяцев осенне-зимнего сезона 1998-1999 гг. Большинство детей имело сочетанную патологию: из 30 детей, получавших ИРС19, у трех диагностирован трахеобронхит, у 23 - фаринготонзиллит, у 7 - отит, у 16 - риносинусит, при этом у 17 детей диагностированы одновременно две нозологические формы и у 5 - три нозологические формы заболеваний. Больные получали ИРС19 по 2 ингаляции в день в течение двух недель. Из 10 детей контрольной группы у одного человека диагностирован трахеобронхит, у 10 - фаринготонзиллит, у 2 - отит, у 3 - риносинусит. У 5 детей диагностированы одновременно две нозологические формы и у 2 - три нозологические формы заболеваний. Частота и продолжительность рецидивов заболеваний сравнивалась с соответствующим календарным периодом (3 мес.) осенне-зимнего сезона предыдущего года. В группе из 15 детей (8

мальчиков и 7 девочек) 6-10 лет проводилось клинико-иммунологическое обследование до назначения ИРС19, после окончания курса и через 3 месяца. У большинства из них отмечалась сочетанная патология: у 10 - обострения ОРВИ более 6 раз в год, у пяти - аденоиды, у четырех - хронический фарингит и у двух - хронический отит. При этом у пяти детей диагностированы одновременно три нозологические формы заболеваний, а у трех - две. ИРС19 назначали по схеме: по 1 ингаляции в каждый носовой ход 2 раза в день вне периода обострения, при этом 8 детей получали препарат в течение 14 дней и 7 детей со снижением уровня Т-клеток (CD4+ - клетки) - в течение 1 мес. Исследование клеточного иммунитета включало: Т-лимфоциты (CD3+-, CD4+-, CD8+ -клетки), активированные Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+ -клетки), Т-киллеры (CD3+CD16+ -клетки), В-лимфоциты (CD19+ -клетки), естественные киллеры (CD3-CD16+ -клетки). Субпопуляции лимфоцитов периферической крови определяли прямым иммунофлюоресцентным методом с помощью моноклональных антител (фирма Becton-Dikinsen) [14]. Сывороточные иммуноглобулины классов М, G и А определяли методом радиальной иммунодиффузии [14], уровень IgA в слюне - иммуноферментным методом (ИФА), показатели хемилюминисценции - стандартным методом на хемилюминометре [14], интерфероновый статус - стандартным методом с использованием цельной крови [7], специфические IgM и IgG антитела (АТ) к общим антигенам *Staphylococcus*, *Neisseria*, *Klebsiella spp.*, *Streptococcus* (галактуронидаза) - методом ИФА. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерных программ общепринятыми методами с использованием критерия Стьюдента, вычисления среднего геометрического титра специфических антител.

В результате исследования было отмечено увеличение относительного и абсолютного количества CD4+-клеток (Т-хелперов) у больных с изначальным снижением этого показателя (разница статистически достоверна). Не отмечалось изменения числа лейкоцитов, лимфоцитов, эозинофилов, палочкоядерных и нейтрофильных лейкоцитов на фоне приема ИРС19. Отмечалась лишь тенденция к нормализации количества лейкоцитов при исходном повышении этого показателя. Не было отмечено изменений в уровне В-клеток (CD19+-клеток): до начала курса ИРС19 их число составляло $12 \pm 0,7\%$, после окончания курса $12 \pm 0,9\%$. Не отмечается динамики относительного и абсолютного количества активированных Т-клеток (CD3+HLA-DR+ -клетки), Т-киллеров (CD3+CD16+ -клетки) и естественных киллеров (CD3-CD16+ -клетки). Также не отмечалось изменения уровня интерферона в периферической крови, его спонтанной продукции клетками и индуцированного синтеза α - и γ - интерферона. Исследование влияния ИРС19 на функциональную актив-

ность макрофагов показывает увеличение после окончания курса уровня спонтанной хемилюминесценции с 201 ± 14 до 220 ± 23 mV/мин и индекса стимуляции с $57 \pm 3,1$ до 65 ± 6 (разница статистически не достоверна). Динамика титров IgG, A, M у больных без снижения уровня CD4+ -клеток не была значимой, но отмечалось нарастание титра IgA в слюне ($p < 0,05$) и его снижение через 3 месяца. У больных со сниженным уровнем CD4+ -клеток при назначении ИРС19 отмечалось увеличение концентрации сывороточного IgG и IgA ($p < 0,05$) и IgA в слюне ($p < 0,05$), показатели снижались через 3 месяца. Динамика уровня сывороточного IgM не была статистически достоверной. У всех больных в начале обследования определялись антитела класса IgG к *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* (гиалуронидаза), *Klebsiella spp.*, *Neisseria spp.* Назначение ИРС19 не приводила к снижению среднего геометрического титра специфических IgG, который у здоровых детей составляет не менее 100. Средний геометрический титр IgM до и после курса был менее 10, как и у здоровых детей. У больных, получавших ИРС19, наблюдалось снижение числа обострений на одного человека с $3,2 \pm 0,3$ за три месяца 1998 г. до $1 \pm 0,1$ обострения за три месяца 1999 г. ($p < 0,05$). В контрольной группе, не получавшей ИРС19, количество обострений на одного человека не изменилось и составило $3 \pm 0,4$. Средняя продолжительность одного обострения в группе детей, получавших ИРС19, за три месяца 1999 г. составляла $7 \pm 1,1$ дней, а за аналогичный календарный период 1998 г. - $33 \pm 2,3$ дня ($p < 0,05$). В контрольной группе, не получавшей ИРС19, средняя продолжительность одного обострения в 1998 и 1999 гг. составляла $29 \pm 2,5$ и $30 \pm 2,6$ дней. Результаты исследования показали, что ИРС19 является в основном препаратом местного действия. Не определялось его влияние на показатели крови (CD3+, CD8+, CD19+, CD3+CD16+, CO3+CO16+ -клетки), не отмечалось экспрессии активационных маркеров (CD3+HLA-DR+ -клетки), повышения уровня сывороточных иммуноглобулинов, синтеза интерферона, изменения уровня специфических антител классов IgG, IgM к *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Neisseria spp.* Было отмечено повышение относительного и абсолютного количества CD4+ -клеток, уровня сывороточных IgG и IgA у детей с исходным снижением CD4+ -клеток (Т-хелперы), оказывающих влияние на синтез иммуноглобулинов через интерлейкины [14]. Повышение уровня IgA в слюне наблюдалось у всех больных, что еще раз подтверждает действие препарата на систему местного иммунитета. У больных отмечалось снижение числа и продолжительности обострений ОРВИ, хронического отита, фарингита. Снижение CD4+ -клеток, наблюдалось у 20-30% длительно и часто болеющих детей, что могло быть связано с запаздыванием развития иммунной системы и не является противопоказанием для назначения препарата у данной

категории больных. Им целесообразно назначать препарат сроком на месяц.

В 2000 г. Кладова О.В. и соавт. на базе кафедры детских инфекций РГМУ исследовали терапевтическую и профилактическую эффективность ИРС19 при острых респираторных заболеваниях у часто болеющих детей с синдромом крупа и другими поражениями бронхолегочной системы [20]. Всего под наблюдением находились 114 детей в возрасте от 8 мес до 10 лет. ИРС19 получали 54 пациента, в их числе было 30 больных ОРЗ и стенозирующим ларинготрахеитом (у 23 – 1-я степень стеноза, у 7 – 2-я) и 24 часто болеющих ребенка в периоде относительного благополучия из домов ребенка (5 из них страдали рецидивирующим крупом; 4 - рецидивирующим обструктивным бронхитом; 15 -болели ОРЗ практически ежемесячно). У всех детей со стенозирующим ларинготрахеитом аллергоанамнез был отягощен, у 38 детей имелись проявления atopического дерматита.

Контрольную группу составили 60 часто и длительно болеющих детей: из них 30 болели ОРЗ со стенозирующим ларинготрахеитом (1-я степень стеноза - у 24, 2-я степень – у 6) и 30 часто болели в периоде относительного благополучия. Кроме динамического клинического наблюдения, проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки (по показаниям), клинический анализ крови и общий анализ мочи; у 24 пациентов (с рецидивирующим крупом, рецидивирующим обструктивным бронхитом и часто болеющих детей) была исследована микрофлора носоглотки, интерфероновый статус, уровень апоптоза лимфоцитов (CD95), а также функциональное состояние макрофагов, полученных в асептической воспалительной реакции в тесте «кожного окна» по J.W. Rebuck [21].

ИРС19 назначали детям с ОРЗ в остром периоде болезни по 1 ингаляции в каждый носовой ход 5 раз день в течение 1 недели, а затем по три раза в той же дозе в течение 3 недель. С профилактической целью ИРС19 назначали 24 детям из группы часто болеющих по 1 ингаляции в каждый носовой ход 3 раза в день в течение месяца. У 13 детей в связи с присоединением бактериальных осложнений ИРС19 назначался в сочетании с антибиотикотерапией.

На основании проведенной работы можно сделать следующие выводы. При рецидивирующем крупе и рецидивирующем обструктивном бронхите у часто болеющих детей выявлялось достоверное снижение показателей интерфероновой функции и функциональной активности тканевых макрофагов. У детей с ОРЗ и стенозирующим ларинготрахеитом I-II степени терапия ИРС19 способствует достоверному сокращению продолжительности интоксикационного синдрома, лихорадки, явлений стеноза гортани, а также сроков появления продуктивного кашля с разжижением мокроты. Под влиянием ИРС19 усиливалась фагоцитарная ак-

тивность макрофагов, стимулировался интерферонез, уменьшался показатель апоптоза лимфоцитов, повышалась местная и общая резистентность организма, частота ОРЗ сокращалась в 1,8 раза, уменьшалась частота осложнений и рецидивов заболевания.

Максимальный клинический эффект среди больных с крупом, независимо от степени стеноза, отмечен у 45% детей уже на 2-3 сутки приема препарата. На фоне приема ИРС19 улучшение состояния этих детей или выздоровление регистрировались в среднем на 5-6-й день от начала терапии. При повторном бактериологическом исследовании мазков из носа и зева количество высевоуменьшилось в 2,7 раза.

Особенно следует отметить сокращение сроков антибиотикотерапии среди детей со стенозом гортани, получавших ИРС19. Побочных реакций при использовании ИРС19 у обследованных детей с ОРЗ не было выявлено.

Заключение. Представленные данные показывают, что ИРС19 является в основном препаратом местного действия [2]. Механизм действия ИРС19 реализуется на уровне системы местного иммунитета респираторного тракта, что проявляется повышением уровня IgA в слюне [5,10]. Клинически профилактический эффект ИРС19 проявляется в снижении частоты и длительности обострений инфекций верхних дыхательных путей и ЛОР-

органов [3, 5, 13, 15]. Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать ИРС19 к более широкому применению в амбулаторных и стационарных условиях для профилактики и лечения острых респираторных инфекций (ринит, синусит, отит, ларингит, трахеит, фарингит, ринофарингит, тонзиллит, бронхит). ИРС19 особенно хорошо зарекомендовал себя в качестве профилактического средства у больных, страдающих рецидивами хронических респираторных инфекций.

Abstract

The estimation of use of IRS19 (Solvay Pharma, France) for prevention of respiratory infections in children and adults as a result of few clinical trials in RF is presented. Different patients groups aged from 3 months to 60 years were examined, including patients with frequent respiratory infections who were treated with IRS19 in accordance to basic anti-inflammatory therapy and patients treated only with last one or those who had no treatment (control group). The levels of serum IgM, G, A, and E, salivary secretory IgA and other parameters of immune system were examined in many patients as well as microbiological investigation of nasal and pharyngeal flora. IRS19 use led to decreasing of frequency and duration of exacerbations of upper respiratory tract chronic infections, acute respiratory infections and related exacerbations of bronchial asthma and obstructive bronchitis. The overviewed clinical trials demonstrated very high safety of IRS19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tinkelman D.G., Falliers C.J., Naspitz C.K. Childhood asthma: Pathophysiology and Treatment. Ed. Marcel Dekker, NY Basel Inc. 1987 p.23-35.
2. Богомильский М.Р. с соавт. Опыт применения ИРС19 в лечении острых заболеваний верхних дыхательных путей // Детский доктор, 2000, №2, с. 26-28.
3. Богомильский М.Р., Гаращенко Т.И., Радциг Е.Ю. и др. Опыт применения препарата ИРС19 в лечении острых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей у детей // Детский доктор, 2000, №2, с. 10-13.
4. Богомильский М.Р., Гаращенко Т.И., Тарасова Г.Д. Тезисы Всероссийского конгресса по аудиологии, Суздаль, 1999 г.
5. Богомильский М.Р., Маркова Т.П., Гаращенко Т.И. и др. Клинико-иммунологическое обоснование применения топического бактериального иммунокорректора ИРС 19 для профилактики заболеваний верхних дыхательных путей // Детский доктор, 2000, №4, с. 16-20.
6. Гаращенко Т.И. Современные методы иммунотерапии синуситов у детей // В кн.: Заболевания носа и придаточных носа у детей. Сб. трудов 2-го МОЛГМИ. М., 1985, с. 30-37.
7. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме патологии. М.: Медицина, 1996.
8. Караулов А.В. Клиническая иммунология. М., с. 604.
9. Караулов А.В., Сокуренок С.И., Бармотин Г.В. Принципы иммунопрофилактики и иммунотерапии рецидивирующих респираторных заболеваний // Иммунопатология, 2000, №1, с.71-73.
10. Караулов А.В., Сокуренок С.И., Климов Э.В. Молекулярно-биохимическое и клинико-иммунологическое обоснование применения иммуномодулятора ИРС19 при рецидивирующих респираторных заболеваниях // Иммунопатология, 2000, №1, с. 71-73.
11. Кручинина И.Л. Острые и хронические заболевания придаточных пазух носа у детей, современные методы лечения // В кн.: Заболевания носа и придаточных пазух носа у детей. Сборник трудов 2-го МОЛГМИ. М., 1985, с. 3-11.
12. Лучихин Л.А., Полякова Т.С., Миронов А.А. Опыт применения препарата ИРС19 для профилактики и лечения воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей // Вестник оториноларингологии, 2000, №4, с. 54-56.
13. Полежаиков А.В., Рязанцев С.В. Отчет об оценке эффективности применения препарата ИРС19 производства компании Солвей Фарма в лечении острых ринофарингитов, СПб., 2000.
14. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И. Экологическая иммунология. ВНИРО, 1995.
15. Шмелева Н.И., Леонова М.В., Ефременкова О.В., Белоусов Ю.Б. Оценка эффективности препарата ИРС19 при лечении острых инфекций верхних дыхательных путей у детей // Детский доктор, 2000, №6, с. 16-18.
16. Каргаполов С.А., Тузанкина И.А., Пискалова В.Н., Власова Е.В. Место бактериальных лизатов топического применения в иммунореабилитации детей с нарушениями противомикробной защиты // Материалы III региональной научно-практической конференции «Современные средства и технологии для лечения и иммунореабилитации в педиатрии». Екатеринбург, 2000 (www.solvay-pharma.ru).
17. Балаболкин И.И., Булгакова В.И., Семенова Т.Б., Катосова Л.К. Эффективность вакцинопрофилактики респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой // Детский доктор, 2001, №1, с. 16-18.
18. Лыткина И.Н., Ежлова Е.Б., Писарева В.А., Иваненко Т.Н., Шаханина И.Л. Оценка эффективности применения препарата ИРС19 для профилактики гриппа и острых респираторных заболеваний у детей // Детский доктор, 2000, №4, с. 63-65.
19. Шаханина И.Л., Самсонова И.М. Экономическое обоснование различных стратегий специфической профилактики Нйв-инфекции // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2000, №1, с.13-17.
20. Кладова О.В., Харламова Ф.С., Щербакова А.А., Легкова Т.П., Знаменская А.А., Учайкин В.Ф. Результаты применения интраназальной вакцины (бактериального лизата) ИРС19 у часто болеющих детей с синдромом крупа и другими поражениями бронхолегочной системы // Детский доктор. Спецвыпуск, №4, 2001.
21. Rebeck J.W., Crowley J.H. Leukocytic function in vivo. Ann NY Acad Sci, 1955, vol. 49, p. 757-794.

Значение исследования PROGRESS глазами невролога

В.И. Скворцова, И.А. Платонова

Кафедра фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии,
Российский государственный медицинский университет, Москва

Проблема цереброваскулярной патологии и наиболее грозного ее проявления — церебрального инсульта сохраняет чрезвычайную социальную и медицинскую значимость как в России, так и во всем мире. Продолжается неуклонный рост сосудистых заболеваний мозга. При этом каждые 10 лет жизни их частота примерно удваивается. Общее число проживающих в мире людей, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в настоящее время составляет свыше 50 млн. человек. Ежегодно в мире переносят инсульт более 20 млн., а в России — более 450 000 человек. Каждые 1,5 мин один из россиян впервые переносит инсульт. Только в Москве в течение одного месяца госпитализируется более 2000 больных с инсультом, что примерно вдвое превышает количество больных с инфарктом миокарда. Территориальная протяженность России, разнородность географических, экологических и этнических факторов определяют специфику проблемы цереброваскулярной патологии в России. Установлены нарастание частоты цереброваскулярных заболеваний и инсульта в направлении с запада на восток; влияние фактора урбанизации на эпидемиологические показатели. В крупных городах с населением более 1 млн. частота инсульта достоверно выше (Санкт-Петербург — 3,8/1000 населения), чем в городах с населением до 500 000 человек (Владимир — 2,7/1000 населения) и сельской местности (Владимирская область — 1,5/1000 населения), а показатели смертности и инвалидизации выше.

В мире ежегодно от инсульта умирают около 5 млн. человек, из которых в течение первого месяца около 25% и в течение первого года с момента развития заболевания около 40%. В России инсульт занимает второе место (21,4%) в структуре общей смертности населения, уступая лишь ишемической болезни сердца (25,7%) и значительно опередив онкологическую патологию (14,7%). Показатели смертности от цереброваскулярных заболеваний в России, согласно официальной статистике, — одни из наиболее высоких в мире. В то же время специальный анализ с помощью регистра инсульта показал, что данные официальной статистики в 2-2,5 раза превышают истинные показатели смертности от инсульта в разных регионах России.

Инсульт является ведущей причиной тяжелой инвалидизации трудоспособного населения. Лишь около 20% выживших больных могут вернуться к прежней работе. При этом инсульт накладывает особые обязательства на членов семьи больного и ложится тяжелым социально-экономическим бременем на общество. По данным ВОЗ, совокупная стоимость прямых и косвенных расходов на одного больного инсультом составляет 55 000–73 000 долл. США.

По данным аналитических исследований, проведенных ВОЗ, проблема цереброваскулярной патологии и инсульта является чрезвычайной по значимости медико-социальной проблемой, влияние которой на уровень здоровья и жизни населения всего мира будет последовательно нарастать. Безусловно, решение ее возможно лишь при проведении общегосударственной противо-

инсультной программы. В последние годы созданы Центр по проблеме инсульта Минздрава РФ и Национальная ассоциация по борьбе с инсультом (НАБИ), которые начали активную работу в тесном сотрудничестве. Главная цель — объединить усилия специалистов разного профиля для решения всех основных составляющих проблемы: создание регистров инсульта и получение достоверных эпидемиологических данных на всей территории России; на этой основе — внедрение системы первичной и вторичной профилактики инсульта; совершенствование системы квалифицированной медицинской помощи больным с инсультом на всех этапах заболевания, включая реабилитационные мероприятия.

Для реализации противоинсультной программы во всех административно-территориальных единицах Российской Федерации создаются унифицированные региональные центры по борьбе с инсультом. В настоящее время активно работают 26 таких центров, объединенных единой компьютерной базой данных, что позволяет мониторить и анализировать эпидемиологические данные, внедрять широкомасштабные меры по профилактике инсульта и современные методы лечения.

Безусловно, профилактика является краеугольным камнем в системе мер по уменьшению случаев инсульта для общества и улучшения здоровья населения. Выделяют две основные стратегии: популяционную (пропаганда здорового образа жизни и повышение уровня жизни населения) и «высокого риска». Наибольшую значимость для профилактики инсуль-

та до настоящего времени имеет борьба с регулируемые факторами риска и противопоставление им факторов антириска.

В настоящее время установлена непосредственная связь артериальной гипертензии с недостаточностью мозгового кровообращения, и прежде всего инсультом. Риск развития инсульта имеет линейную логарифмическую зависимость от уровня диастолического и систолического артериального давления (АД). Кроме того, доказано, что снижение АД у больных артериальной гипертензией, не имеющих недостаточности мозгового кровообращения (первичная профилактика), приводит к выраженному уменьшению частоты развития инсульта. По данным аналитических исследований, выраженный профилактический эффект антигипертензивной терапии достигается через 2-3 года, причем уменьшение диастолического АД на 5-6 мм рт.ст. сопровождается снижением частоты развития первичного инсульта на 40%. Внедрение программы по борьбе с артериальной гипертензией в нескольких районах Москвы, проведенное НИИ неврологии, позволило за три года снизить заболеваемость инсультом на 50%, а инфарктом миокарда — на 19%.

В исследовании, проведенном в странах Восточной Азии, посвященном оценке вероятного вклада артериальной гипертензии в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, установлено, что уровень диастолического АД выше 80 мм рт.ст. является причиной развития 57% всех случаев смерти от инсульта и около 24% — от ишемической болезни сердца. При использовании популяционной стратегии антигипертензивной терапии (снижение диастолического АД на 2% во всей популяции) и целевой стратегии антигипертензивной терапии (снижение диастолического АД на 7% у лиц с его исходным уровнем выше 95 мм рт.ст.) можно ожидать предотвращения 1 из 6 смертей от инсульта и 1 из 20 смертей от ишемической болезни сердца. Иными словами, к 2020 г. можно предотвратить около 1 млн. смертельных случаев в год.

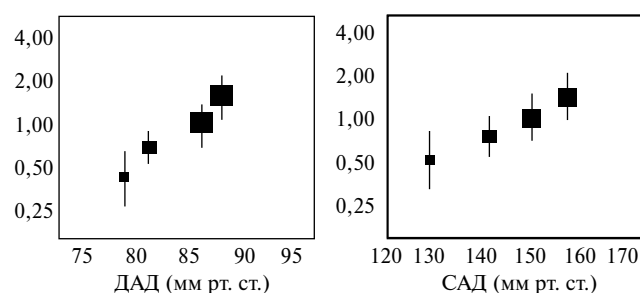
Особо важное значение имеет проблема повторного инсульта и его профилактики, так как повторный инсульт наблюдается у каждого 5-го больного, перенесшего ОНМК в течение ближайших 5 лет. До последнего времени эффективными мерами вторичной профилактики инсульта считали лишь антиагрегационную терапию (аспирин, иногда в сочетании с курантилом, клопидогрель-плавикс, тиклид), применение непрямых антикоагулянтов при мерцательной аритмии и эндоваскулярную терапию при стенозе сонных артерий, сопровождающемся клиническими симптомами. Влияние на уровень АД у больных, уже имеющих в анамнезе ОНМК, традиционно не относили к значимым факторам вторичной профилактики инсульта. Важно отметить, что исследования британских ученых, за-

конченные в 1991 г., впервые выявили зависимость между уровнем АД и частотой развития повторного инсульта, характер которой также носил логарифмический характер с наклоном кривой, близким к таковому при первичном инсульте (рис. 1). Значимость этих данных была настолько велика, что, безусловно, требовала проверки в крупных мультицентровых исследованиях. Мета-анализ четырех клинических исследований, в которых изучалась эффективность диуретиков и атиенолола у пациентов с цереброваскулярной патологией, показал достоверное уменьшение частоты повторных инсультов на 19%.

В связи с необходимостью объективной оценки возможности профилактики повторного инсульта путем снижения АД у пациентов с сосудистыми заболеваниями головного мозга, в 1994 г. под эгидой Международного общества по изучению гипертонии и ВОЗ было начато исследование PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study). Для оценки соотношения пользы и риска гипотензивной терапии был выбран ингибитор АПФ — периндоприл (престиум). Данный выбор был неслучаен. Основанием для него послужили:

- установленная эффективность в лечении артериальной гипертензии и профилактике инфаркта миокарда и других сосудистых осложнений;
- фармакодинамические свойства препарата (продолжительное действие, хорошая переносимость, в том числе в остром периоде инсульта и при сердечно-сосудистой недостаточности, низкий риск развития гипотонии первой дозы).

Рис. 1. Артериальное давление и частота развития повторного инсульта.



Важно отметить, что большое число инсультов развивается среди лиц с нормальным артериальным давлением. В связи с этим особую значимость приобретают дополнительные эффекты периндоприла, не связанные напрямую с его гипотензивным действием. Механизмы действия периндоприла, наряду с выраженным продолжительным ингибированием активности АПФ плазмы крови и тканей, включают:

- предотвращение расщепления брадикинина с

последующим усилением выброса NO и эндотелий-зависимого гиперполяризующего фактора (ЭЗГФ);

- усиление сосудорасширяющего действия ацетилхолина.

Таким образом, периндоприл усиливает эндотелий-зависимую релаксацию гладкомышечных клеток, вызванную как брадикинином, так и ацетилхолином.

Данные эффекты препарата объясняют его влияние на структуру и функцию сосудов разного калибра.

1. Препарат нормализует структуру и улучшает растяжимость крупных сонных артерий, что отражается в нормализации скорости пульсовой волны по окончании курса лечения.

2. Выявлено уменьшение сосудистого ремоделирования артериол головного мозга как большими, так и малыми дозами периндоприла, не оказывающими значимого гипотензивного действия. Сопоставление эффективности разных гипотензивных препаратов свидетельствовало о том, что только периндоприл нормализует отношение толщины медиального слоя к просвету сосуда при экспериментальной артериальной гипертензии. Чрезвычайно важно, что этот эффект не зависит от выраженности гипотензивного эффекта препарата.

3. Наряду с этим, периндоприл предотвращает и гипертрофию артериол головного мозга при использовании его в больших «гипотензивных» (но не малых) дозах, что отражает участие повышения артериального и, прежде всего пульсового давления, а также активности симпатической нервной системы в развитии гипертрофии.

4. Периндоприл уменьшает повышенную растяжимость артериол головного мозга. Этот эффект наблюдается даже при применении малых доз препарата, не предотвращающих развития гипертрофии, что позволяет предположить изменение состава компонентов артериолярной стенки.

Современные молекулярно-генетические исследования доказали сцепленность полиморфизма гена АПФ с выраженностью атеросклеротических изменений во внутренних сонных и мозговых сосудах, а также со степенью стенозирующего процесса. Ингибитор АПФ — периндоприл — позволяет предотвращать образование атероматозных бляшек в крупных артериях, в эксперименте.

Таким образом, периндоприл является наиболее оптимальным для изучения в рамках мультицентрового исследования препаратом, сочетающим выраженное доказанное антигипертензивное действие, минимальный риск артериальной гипотонии как осложнения и комплексное позитивное действие на структуру и функцию сосудов разного калибра.

Исследование PROGRESS проводилось в 172 центрах 10 стран мира. Исходно в исследование был включен 7121 пациент. Критериями «включения» являлись:

возраст более 45 лет; неинвалидизирующие ОНМК (инсульты и ТИА), перенесенные в течение последних 5 лет, что соответствует периоду максимального риска повторного инсульта. Критерием «исключения» была тяжелая артериальная гипертензия (АД - более 180/100 мм рт.ст.), при которой баланс между риском и пользой от гипотензивной терапии, очевидно, склоняется в сторону пользы.

До рандомизации всем больным назначали периндоприл в дозе 2 мг/сут — первые 2 нед. и затем на протяжении следующих 2 нед. — 4 мг/сут, чтобы оценить переносимость препарата и приверженность лечению. На этом этапе выбыло 532 из 7121 пациента. Еще 484 больных не соответствовали критериям отбора. В результате было рандомизировано 6105 пациентов, составивших исследуемую популяцию, средний возраст составлял 64 года (30% женщин и 70% мужчин). 71% из них перенесли ишемический инсульт, 11 - геморрагический, 4-5 - инсульт неизвестной природы, 23% - транзиторную ишемическую атаку. Исходное АД составляло в среднем 147/86 мм рт.ст. Артериальная гипертензия в анамнезе отмечалась у 48% больных, инфаркт миокарда — у 7, сахарный диабет — у 13%. Половина больных получала гипотензивные препараты; 75% - аспирин; 15% - гиполипидемические средства. Средняя продолжительность наблюдения составила 4,2 года. Предполагалось, что при ожидаемой частоте повторных инсультов 1,5-2% в год снижение диастолического АД на 4 мм и систолического АД на 8-9 мм приведет к статистически значимому уменьшению риска повторного инсульта на 30% по сравнению с группой плацебо.

К концу исследования были утрачены сведения только о трех больных, что является выдающимся достижением команды исследователей. Пациенты основной группы получали периндоприл 4 мг/сут в сочетании с индапамидом 2,5 мг/сут или без него, а пациенты контрольной группы — плацебо двух препаратов. Следует подчеркнуть, что периндоприл с индапамидом служили дополнением к исходной терапии, в том числе гипотензивной (за исключением ингибиторов АПФ), характер которой определяли лечащие врачи. Один периндоприл назначали в тех случаях, когда больные уже принимали диуретик или у них имелись противопоказания к его применению.

Первичной конечной точкой исследования был повторный инсульт, вторичными — частота фатального или инвалидизирующего инсульта, сердечно-сосудистых заболеваний (нефатального инсульта или инфаркта миокарда, смерти от сердечно-сосудистых причин), сосудистой деменции и нарушения когнитивной функции, инвалидизации.

К концу исследования различия показателей АД между группами составили 9/4 мм рт.ст. (табл. 1).

В основной группе отмечено высоко достоверное

Таблица 1
Различия показателей АД у больных основной и контрольной групп к моменту завершения исследования PROGRESS ($I \pm m$)

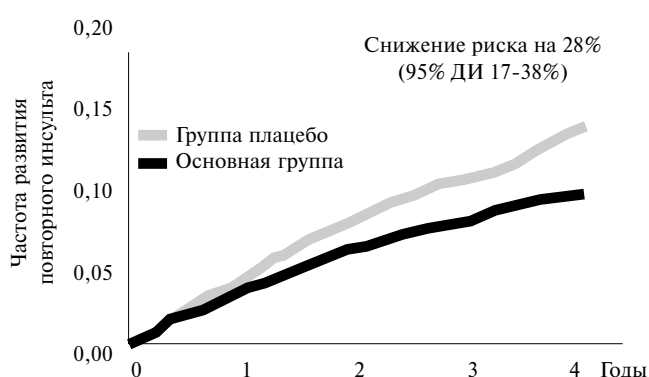
Группы больных	Систолическое АД	Диастолическое АД
Больные с гипертонией	$9,7 \pm 0,4$	$4,0 \pm 0,3$
Больные без гипертонии	$8,4 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,2$
Комбинация	$11,8 \pm 0,4$	$4,8 \pm 0,3$
Все больные	$9,0 \pm 0,3$	$4,0 \pm 0,2$

снижение частоты повторных инсультов на 28% (рис. 2), причем этот эффект проявился уже через 6 мес. после начала лечения. Относительный риск фатального/инвалидизирующего инсульта снизился на 38%, ишемического — на 24 и геморрагического — на 50%.

Снижение относительного риска повторного инсульта у больных артериальной гипертонией было более выраженным (на 33%), чем у больных с нормальным АД (на 22%). Однако во втором случае динамика показателя также была статистически значимой.

У больных, страдавших и не страдавших сахарным диабетом, относительный риск инсульта снизился на 33 и 28% соответственно. У пациентов с ишемическим инсультом в анамнезе относительный риск уменьшился на 24%, с геморрагическим инсультом — на 48, ТИА — на 34%.

Рисунок 2.
Снижение относительного риска повторного инсульта у больных основной группы в исследовании PROGRESS



Суммарная частота сердечно-сосудистых событий (инсульт, инфаркт миокарда или сердечно-сосудистая смерть) достоверно снизилась на 26%.

Эффект лечения не зависел от наличия артериальной гипертонии (снижение относительного риска у больных с повышенным и нормальным АД составило 31 и 21% соответственно) и применения других гипотензивных препаратов (снижение относительного риска у больных, получавших и не получавших сопутствующую терапию, — 32 и 21%).

Особый интерес представлял анализ влияния периндоприла на уровень когнитивных нарушений и развитие деменции. Известно, что цереброваскулярная болезнь играет роль в развитии не только деменции сосудистого типа, но и болезни Альцгеймера. Это объясняется рядом причин.

Болезнь Альцгеймера и сосудистые заболевания имеют общие этиопатогенетические факторы. Так, риск сосудистой патологии и Альцгеймеровской деменции выше у лиц с наличием аллеля $\epsilon 4$ гена ApoE и D/D полиморфизмом гена АПФ. Анти тромботические и нестероидные противовоспалительные препараты обладают профилактическим эффектом в отношении обоих типов деменции.

У больных с аллелем $\epsilon 4$ гена ApoE — одним из достоверных факторов риска болезни Альцгеймера — риск развития деменции после инсульта намного выше, чем у больных без этого аллеля. Более того, при гомозиготной представленности аллеля риск постинсультной деменции в три раза выше, чем при гетерозиготной.

У больных с хронической ишемической болезнью мозга риск болезни Альцгеймера выше в три раза, а при фоновом наличии начальных стадий болезни Альцгеймера — даже небольшой бессимптомный инфаркт мозга может спровоцировать развитие деменции.

Явная взаимосвязь разных видов деменции связана с общностью механизмов нейропатологических изменений на фоне ишемии и дегенерации. Уже через 2–3 ч после развития острой фокальной ишемии мозга на фоне запущенных с первых минут заболевания быстрых механизмов некротической гибели клеток в очаге включаются процессы отдаленных последствий ишемии, к которым относятся оксидантный стресс, развитие локального воспаления в очаге ишемии, дисфункция трофических факторов и «включение» запрограммированной клеточной смерти, в том числе одного из ее вариантов — апоптоза. Все отдаленные последствия ишемии тесно взаимосвязаны через единые системы внутриклеточных мессенджеров и имеют общие триггерные молекулярные механизмы. Таким образом, с первых часов ишемии «запускается» универсальный ответ ткани мозга на повреждающее воздействие, который лежит в основе любого дегенеративного процесса и перестает зависеть от характера вызвавшего его фактора. Это определяет и общность подходов к лечению больных с развивающимся дегенеративным процессом.

Исследования, проведенные в 1997–1998 гг., впервые показали, что на фоне гипотензивной терапии достоверно уменьшается частота деменции, причем не только сосудистого, но и Альцгеймеровского типа. В исследовании PROGRESS сбор инфор-

Рис. 3.

Снижение относительного риска когнитивных нарушений и деменции у больных основной группы в исследовании PROGRESS

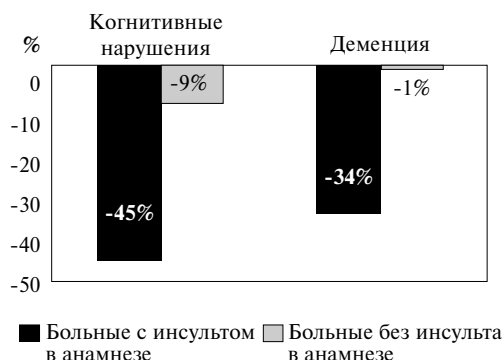
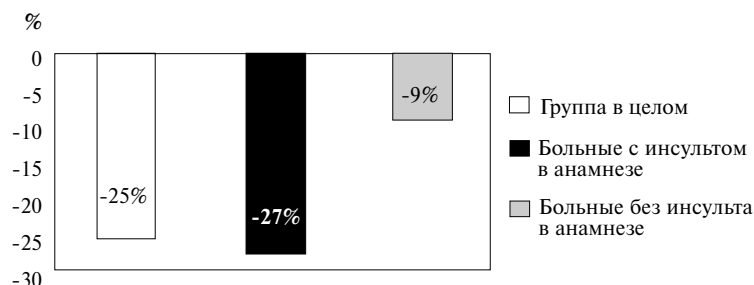


Рис. 4.

Снижение относительного риска инвалидизации, оцененного по шкале функционального неврологического дефицита (Barthel-индексу) у больных основной группы в исследовании PROGRESS



мации о состоянии когнитивной функции пациентов осуществлялся через 6 мес., а затем через каждый год с момента рандомизации больных. Во время каждого посещения больной проходил тестирование с помощью Mini-Mental State Examination. Помимо этого наличие деменции определялось на основе мнения исследователя. Всем больным с баллом по шкале менее 25 и/или положительным ответом исследователя проводилось дальнейшее дообследование с верификацией деменции в соответствии с критериями Американской психиатрической ассоциации (DSM-IV).

Исследование выявило достоверное снижение относительного риска когнитивных нарушений на 19% (у пациентов с инсультом в анамнезе на 45%, без инсульта — на 9%) и деменции (на 34 и 1% соответственно) (рис. 3).

Риск развития нетрудоспособности, оцененной с помощью Barthel-индекса, снизился на 25% (на 27 и 9% у больных с инсультом и без в анамнезе) (рис. 4).

Приверженность к лечению составила 87% в основной группе и 88% - в группе плацебо ($p = 0,07$). Из исследования выбыли 232 и 250 больных из двух групп соответственно. Причинами этого были отказ от дальнейшего участия в исследовании, кашель, сердечная недостаточность и артериальная гипотония (табл. 2).

Таблица 2.

Характеристика и причины отказа больных от дальнейшего участия в исследовании PROGRESS

Характеристика больных	Группа плацебо	Основная группа
Приверженность к лечению	88%	87%
Выбыли по причине:		
отказ	250 чел.	232 чел.
кашель	49 чел.	51 чел.
сердечная недостаточность	12 чел.	66 чел.
артериальная гипотония	69 чел.	47 чел.
	29 чел.	69 чел.

Таким образом, результаты исследования PROGRESS показали высокую значимость терапии ингибитором АПФ периндоприлом для вторичной профилактики инсульта у больных, уже имевших в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения. Эффективность периндоприла оказалась значительной и достоверной не только у лиц, страдающих артериальной гипертензией, но и при нормальном фоновом уровне артериального давления. Установлено, что для профилактики одного повторного инсульта необходимо проводить терапию периндоприлом 23 больным в течение 5 лет, а для профилактики одного сосудистого события — 18 больным.

Наибольшую эффективность препарат проявлял у больных, имевших в анамнезе геморрагический инсульт, и для профилактики геморрагического инсульта. Для предупреждения одного летального геморрагического инсульта оказалось достаточным пролечить 14 пациентов в течение одного года.

Важное значение имеют данные о превентивном влиянии периндоприла на развитие деменции и когнитивных расстройств.

Безусловно, исследования PROGRESS открывают новую эру в профилактике инсульта. Расширение превентивных возможностей позволяет надеяться на ограничение медицинского и социального бремени инсульта.

Abstract

The cerebrovascular pathology and the acute cerebral circulation impairment (ACCI) remain to be very important social and medical problem in Russia and all over the world. It is now in the prevalence among vascular diseases. The results of PROGRESS show a high efficacy of perindopril therapy for the secondary prevention of ACCI in patients with early ACCI. The efficacy of perindopril was high and valid in patients with arterial hypertension and normal arterial pressure. Perindopril was more effective in patients with hemorrhagic ACCI for treatment and prevention.



Клиническое исследование мидокалма (толперизона гидрохлорида)

R. Kohne-Volland, Strathmann AG, Hamburg, Germany*
E-mail: rkvolland@metronomia.de

Цель исследования. Получение данных об эффективности и безопасности препарата МИДОКАЛМ в условиях терапии больных (ревматологического профиля). Важным аспектом было направленное изучение безопасности и переносимости препарата, особенно у пациентов с умеренно выраженными формами почечной или/и печеночной недостаточности вследствие сопутствующих заболеваний, а также пожилого возраста.

Метод исследования. Проведенное исследование относится к пострегистрационным. Подобные исследования служат для подтверждения и уточнения информации об эффектах лекарственных средств в условиях клинических испытаний. Особенностью этих исследований является то, что они проводятся по зарегистрированным показаниям уже использующихся в практике препаратов, позволяя уточнить особенности лечения при определенной патологии.

Задачей пострегистрационных исследований является выработка рекомендаций по применению препарата для практического применения.

Феноменологическое исследование Мидокалма также затрагивало экономические аспекты применения препарата у конкретных больных.

Использование конкретных лечебных и диагностических мероприятий было ограничено абсолютно необходимыми для данного больного.

В соответствии с юридическими нормативами, принятыми в Германии, исследование получило статус проспективного, вместе с тем оформленного в рамках уже зарегистрированных показаний применяемого в клинической практике лекарственного препарата.

Отбор больных. Исследовались пациенты, включая взрослых и детей обоего пола, с болезненным мышеч-

ным спазмом в области шейного, поясничного или/и крестцового отдела позвоночника, различной этиологии (дегенеративные или воспалительные заболевания суставов, остеопороз, последствия травмы, нарушения осанки, чрезмерных физических нагрузок).

В исследование не включались больные, в предшествующие последние 3 недели получавшие терапию миорелаксантами, с гиперчувствительностью к толперизону или *myasthenia gravis* в анамнезе, а также находившиеся в периоде беременности и лактации.

Во время исследования больные не должны были принимать другие миорелаксанты, противовоспалительные и/или обезболивающие препараты.

Процедура исследования. Каждый участвующий в исследовании врач должен был предоставить данные о применении препарата у 5 больных. Срок наблюдения за больными начинался с момента оценки состояния больного и назначения Мидокалма. Через одну неделю лечения проводили контрольное обследование, а через три недели - последнее обследование.

БАЗОВЫЕ ПАРАМЕТРЫ ОЦЕНКИ

Эффективность терапии. Мидокалм назначался больным с установленным диагнозом «позвоночный синдром», с указанием вовлеченного отдела позвоночника и верификацией основного заболевания.

При каждом посещении больного оценивалась тяжесть основных клинических симптомов - боли, напряжения мышц и ограничения подвижности - в соответствии со следующими градациями: «отсутствует», «умеренный», «средний», «выраженный» и «сильно выраженный».

После 1 и 3 недель лечения как врач, так и сам больной давали общую оценку эффективности лечения в следующих вариантах: «очень высокая», «высокая», «средняя», «низкая» и «очень низкая».

Безопасность (переносимость) терапии. Переноси-

* Представленный материал является переводом брошюры, посвященной клиническому исследованию эффективности и безопасности терапии мидокалмом больных ревматологического профиля, проведенного в Германии под эгидой компаний RICHTER GEDEON Ltd (Венгрия) и Strathmann AG (Германия) в 1999 г.

мость препарата оценивали после проведения полного курса либо досрочного прекращения лечения, а также по отсутствию/наличию побочных эффектов. Как врач, так и больной давали общую оценку переносимости в следующих вариантах: «очень хорошая», «хорошая», «средняя», «низкая» и «очень низкая».

Демографические характеристики. До назначения Мидокалма регистрировали возраст, пол, рост и вес больного.

Анамнез. Регистрировали длительность основного заболевания и имеющиеся жалобы. Одновременно верифицировали наличие письменного согласия больного на участие в исследовании.

Сопутствующие заболевания. При начальном обследовании регистрировали значимые для исследования сопутствующие заболевания и их лечение. Особое внимание уделяли имеющимся заболеваниям печени и почек. При наличии таковых, фиксировали точный диагноз и как можно полнее указывали результаты лабораторных анализов. На поздних стадиях исследования большое внимание уделяли анализу изменения сопутствующих заболеваний и их лечения.

Мониторинг. Качество сбора данных обеспечивали высококвалифицированные сотрудники компании Strathmann AG, которые в качестве мониторов посещали все участвующие в исследовании клинические центры 3 раза в течение исследования.

Верификация данных. В ходе сбора данных использовали систему автоматического контроля правдоподобности. По окончании сбора данных проводили их обсчет для проверки полноты и правдоподобности. Случаи очевидных ошибок и отсутствия данных уточняли путем ответа на вопрос «ДА/НЕТ». Для того чтобы избежать потери данных и выполнить ранее установленные критерии качества, в случае действительного отсутствия данных или их неясности врачу направляли письменный запрос для их уточнения.

Сбор данных. Информация о конкретных больных в период исследования рассматривалась как строго конфиденциальная. В течение всего исследования все данные о больных были анонимными и кодировались личным номером и инициалами больного. При каждом посещении больного каждый из 3 симптомов (боль, напряжение мышц, ограничение подвижности) оценивали по 5-бальной шкале (от 0 до 4) и полученные значения суммировали, получая общее значение от 0 до 12.

При отсутствии сведений о тяжести симптомов при

каком-либо посещении для статистической обработки данных его считали отсутствующим.

Обработка данных. Для оценки эффективности лечения сравнивали тяжесть симптомов (каждого отдельно и суммарно) при начальном, промежуточном и конечном обследовании.

Индивидуальные карты больных обрабатывались компанией Metronomia GmbH. Затем каждой карте присваивался код и по возможности проводился автоматический анализ правдоподобности данных. Пациента исключали из анализа эффективности лечения в следующих случаях:

- тяжесть мышечного спазма классифицировали как «нет» при отсутствии признаков заболевания (т.е. данных о локализации и причине заболевания);
- нарушение критериев включения больного для первичного и сопутствующего лечения;
- отсутствие симптомов у больного при начале лечения, т.е. тяжесть всех трех симптомов равна нулю.

Качество данных определялось тем, насколько оно позволяло достичь цели исследования. Очень редко встречалась ситуация, когда недостаток демографических данных или данных анамнеза влиял на оценку эффективности препарата.

В начале исследования было проведено испытание системы обработки данных (как с точки зрения оборудования, так и с программной точки зрения). Статистическую обработку данных проводили эксперты в области биостатистики с помощью научно обоснованных методов. Качество полученных результатов оценивали в соответствии с требованиями внутренних стандартов проведения работ (SOP): хранение первичных файлов, список данных и сравнение данных, результаты проверки правдоподобности, контрольные расчеты важных параметров в критических точках. Все этапы сбора и обработки данных проводили в соответствии с принятыми международными стандартами.

Методы статистического анализа. В следствие того, что исследования данного типа не являются рандомизированными и не имеют контрольной группы, результаты, в том числе анализируемые методами сравнительной статистики, следует рассматривать с позиций качественной динамики.

Оценку эффективности и переносимости лечения проводили для разных групп больных. В анализ переносимости лечения (общей оценки переносимости, отсутствия или наличия побочных эффектов и досрочного прерывания лечения), демографических

показателей и показателей анамнеза включали данные обо всех больных, участвовавших в исследовании. Побочные эффекты классифицировали в соответствии с классификацией побочных эффектов ВОЗ, определяя их выраженность в приведенных выше терминах.

В случае, если больной прошел только промежуточное обследование и не проходил конечного обследования, то при статистической обработке данных о таком больном промежуточное обследование считали конечным. Рассчитывали различие сроков обследования, выраженное в днях.

Компания Metronomia проводила статистический анализ по программе SAS® (версия 6.12 для Windows NT4).

Для больных с характеристиками, указанными для групп, определяли следующие статистические величины:

- количество наблюдений;
- минимум, максимум, медиана;
- среднее арифметическое и стандартное отклонение;
- доверительный интервал.

Номинальные и ранжированные значения выражали в абсолютных величинах и относительной частоте (%). Для последующей оценки результатов терапии использовались следующие критерии дифференциации подгрупп больных:

- локализация симптомов (шейный, поясничный, крестцовый отделы позвоночника или сочетанное поражение);
- исходная тяжесть симптомов: слабая (суммарное количество баллов 0-4), средней тяжести (5-7), тяжелая (8-10) и очень тяжелая (более 10);
- наличие нарушений функций почек (да/нет);
- наличие нарушений функций печени (да/нет);
- возраст больного (до 30 лет, 30-39 лет, 40-49 лет, 50-59 лет, более 60 лет);
- длительность заболевания (0-4 нед., от > 4 нед. до 3 мес., от > 3 мес. до 6 мес., от > 6 мес. до 1 года, более 1 года, нет информации).

Для каждого анализируемого показателя, помимо других статистических величин, определяли величину доверительного интервала 95% вероятности. Интерпретация этой величины имеет особое значение при анализе различия показателей до и после лечения. Если в ходе лечения имеется тенденция к снижению показателя, а величина доверительного интервала 95% веро-

ятности не достигает 0, то можно сделать вывод о статистической достоверности этого изменения ($p < 0,05$). При этом соотношение данного вывода с выводом о терапевтической эффективности, при заданной величине доверительного интервала, напрямую зависит от количества обследованных пациентов.

Результаты. Возможный объем публикации стимулировал нас ограничиться представлением наиболее важных результатов, полученных во всей группе больных при начальном и конечном обследовании. Базисные результаты для отдельных подгрупп больных, а также результаты промежуточного обследования приводятся в таблицах.

К 31 июля 1999 г. в исследование было включено и обследовано 5130 больных. Данные о еще 29 больных, полученные после этого срока, в анализ не включены, но они предоставлены спонсорам исследования (GEDEON RICHTER Ltd, Венгрия, и STRATHMANN AG, Германия) для облегчения анализа безопасности препарата.

Таблица 1.

Локализация напряжения мышц по отделам позвоночника у участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Кол-во больных	
	n	%
Локализация:		
Шейный	1675	32,7
Шейный/поясничный	354	6,9
Шейный/крестцовый	573	11,2
Шейный/поясничный/крестцовый	294	5,7
Поясничный	1545	30,1
Поясничный /крестцовый	328	6,4
Крестцовый	335	6,5
Сведения отсутствуют	26	0,5
Всего по локализациям:		
Шейный	2896	56,5
Поясничный	2521	49,1
Крестцовый	1530	29,8
Сведения отсутствуют	26	0,5

Таблица 2.

Распределение участвовавших в исследовании больных по подгруппам в зависимости от локализации мышечного спазма (n=5130)

	Кол-во больных	
	n	%
Локализация:		
Шейный	1675	32,7
Поясничный	1545	30,1
Крестцовый	335	6,5
Сочетания	1549	30,2

Таблица 3.

Распределение участвовавших в исследовании больных в зависимости от тяжести симптомов (n=5130)

Локализация:	Нет данных		Умеренные		Средние		Выраженные		Сильно выраженные	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Шейный	4	0,2	35	2,1	570	34,0	938	56,0	128	7,6
Поясничный	7	0,5	30	1,9	450	29,1	908	58,8	150	9,7
Крестцовый	0	0	18	5,4	127	37,9	174	51,9	16	4,8
Сочетания	6	0,4	33	2,1	469	30,3	913	58,9	128	8,3
Всего	17	0,3	116	2,3	1628	31,7	2946	57,4	423	8,2

Таблица 4.

Распределение участвовавших в исследовании больных в зависимости от длительности заболевания (n=5130)

	Нет данных		0-4 недели		> 4 нед - 3 мес		> 3 мес - 6 мес		> 6 мес - 1 год		> 1 года	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Локализация:												
Шейный	208	12,4	591	35,3	134	8,0	105	6,3	112	6,7	525	31,3
Поясничный	122	7,9	448	29,0	114	7,4	85	5,5	116	7,5	660	42,7
Крестцовый	35	10,4	133	39,7	19	5,7	22	6,6	20	6,0	106	31,6
Сочетания	86	5,6	279	18,0	117	7,6	107	6,9	126	8,1	834	53,8
Тяжесть:												
Умеренные	9	7,8	42	36,2	14	12,1	10	8,6	9	7,8	32	27,6
Средние	150	9,2	494	30,3	135	8,3	121	7,4	1209	7,4	608	37,3
Выраженные	239	8,1	802	27,2	218	7,4	168	6,7	219	7,4	1300	44,1
Сильно выраженные	51	12,1	118	27,9	17	4,0	19	4,5	27	5,4	191	45,2
Всего	454	8,8	1460	28,5	384	7,5	319	6,2	375	7,3	2138	41,7

Таблица 5.

Длительность имеющихся симптомов (дни) у различных подгрупп участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Среднее значение	Стандартное отклонение	Медиана
Локализация:			
Шейный	9,84	13,45	5,00
Поясничный	11,06	22,06	5,00
Крестцовый	10,49	14,20	7,00
Сочетания	16,76	41,08	7,00
Тяжесть:			
Умеренные	11,90	13,88	7,00
Средние	12,53	22,24	7,00
Выраженные	12,06	23,09	7,00
Сильно выраженные	13,59	57,26	4,50
Всего	12,31	27,10	7,00

Таблица 6.

Распределение участвовавших в исследовании больных в зависимости от пола (n=5130)

	Женщины		Мужчины	
	n	%	n	%
Локализация:				
Шейный	1130	67,6	542	32,4
Поясничный	671	43,3	872	46,3
Крестцовый	180	53,7	155	56,4
Сочетания	943	60,9	602	38,9
Тяжесть:				
Умеренные	676	57,8	49	42,2
Средние	993	61,0	632	38,8
Выраженные	1655	56,2	1287	43,7
Сильно выраженные	213	50,4	209	49,4
Всего	2938	57,3	2183	42,6

Таблица 7.

Возраст (лет) различных подгрупп участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Среднее значение	Стандартное отклонение	Минимум	Медиана	Максимум
Локализация:					
Шейный	46,34	14,23	14,00	46,00	98,00
Поясничный	50,74	14,17	15,00	50,00	90,99
Крестцовый	46,50	14,58	13,00	47,00	92,00
Сочетания	52,24	14,53	15,00	52,00	98,00
Тяжесть:					
Умеренные	43,08	15,81	15,00	44,50	82,00
Средние	48,50	14,72	13,00	48,00	97,00
Выраженные	50,19	14,37	13,00	50,00	98,00
Сильно выраженные	49,51	14,35	16,00	49,00	87,00
Всего	49,90	14,55	13,00	49,00	98,00

Демографические характеристики и данные анамнеза. Основным критерием включения больного в данное исследование являлось наличие напряжения мышц вдоль одного из отделов позвоночника. У 98,5% больных напрямую было отмечено такое напряжение мышц. Для оставшихся 79 больных эта информация отсутствовала; у данных больных характер жалоб позволял предположить наличие напряжения мышц. Ни в одном случае не был получен отрицательный ответ на данный вопрос.

В табл. 1 приведены данные о локализации напряжения мышц у больных. Чаще всего (у 2896 - 57% больных) напряжение мышц было локализовано в шейном отделе позвоночника. На втором месте по частоте сто-

Таблица 8.

Распределение участвовавших в исследовании больных в зависимости от возраста (n=5130)

	До 30 лет		30-39 лет		40-49 лет		50-59 лет		Более 60 лет	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Локализация:										
Шейный	203	12,1	352	21,0	451	26,9	360	21,5	300	17,9
Поясничный	94	6,1	258	16,7	395	25,6	389	25,2	401	28,0
Крестцовый	41	12,2	69	20,6	84	25,1	80	23,9	61	18,2
Сочетания	85	5,5	236	15,2	345	22,3	381	24,6	498	32,1
Тяжесть:										
Умеренные	25	21,6	26	22,4	25	21,6	24	20,7	16	13,8
Средние	155	9,5	315	19,3	404	24,8	361	22,2	388	23,8
Выраженные	212	7,2	502	17,0	735	24,9	737	25,0	746	25,3
Сильно выраженные	35	8,3	75	17,7	113	26,7	91	21,5	107	25,3
Всего	427	8,3	921	18,0	1281	25,0	1218	23,7	1267	24,6

Таблица 9.

Индекс массы тела у различных подгрупп участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Среднее значение	Стандартное отклонение	Минимум	Медиана	Максимум
Локализация:					
Шейный	27,74	3,51	13,20	24,51	62,87
Поясничный	26,06	3,61	17,36	25,91	63,13
Крестцовый	25,05	3,70	16,90	24,69	42,97
Сочетания	25,86	3,69	14,53	25,63	49,60
Тяжесть:					
Умеренные	24,90	3,60	17,58	24,80	35,64
Средние	25,23	3,69	14,53	24,98	63,13
Выраженные	25,62	3,53	13,20	25,50	51,26
Сильно выраженные	25,80	4,21	17,30	25,67	62,87
Всего	25,50	3,66	13,20	25,35	63,13

ит напряжение мышц поясничного отдела позвоночника (2521 - 49,1% больных).

Анализ результатов исследования проводили отдельно для больных с различной локализацией напряжения мышц. С этой целью больные были распределены на соответствующие подгруппы, соответствующие локализациям мышечного спазма и его комбинаций. Распределение больных показано в табл. 1 и 2.

Самыми частыми причинами заболевания были: нарушение осанки (56,3%), физическое перенапряжение (55,1%), дегенеративные заболевания суставов (40,7%).

Распределение больных по тяжести заболевания показано в табл. 3.

В целом в исследовании участвовали 115 больных (2,3%) с легкими симптомами, 1628 больных (31,7%) с симптомами средней тяжести, 2946 больных (57,4%) с выраженными симптомами и 423 больных (8,2%) с сильно выраженными симптомами. Симптомы в поясничном отделе позвоночника по сравнению с другими локализациями чаще проявлялись в слабой форме.

Длительность заболевания у больных разных под-

групп показана в табл. 4, а длительность имеющихся симптомов - в табл. 5.

У участников данного исследования длительность заболевания чаще всего была либо очень большой (более 1 года - 41,7%), либо очень маленькой (менее 4 нед. - 28,5%).

При оценке длительности основного заболевания следует учитывать, что для некоторых врачей определенную трудность представляла дифференциация по-

Таблица 10.

Распределение пациентов, участвовавших в исследовании в зависимости от исходной тяжести симптома боли (n=5130)

	Нет		Слабый		Средней тяжести		Тяжелый		Очень тяжелый	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Локализация:										
Шейный	5	0,3	61	3,7	473	28,4	912	54,7	21	12,7
Поясничный	0	0,0	26	1,7	335	21,8	872	56,8	301	19,6
Крестцовый	0	0,0	16	4,8	97	29,0	173	51,6	48	14,3
Сочетания	1	0,1	37	2,4	368	24,0	888	57,9	237	15,5
Тяжесть:										
Умеренные	4	3,5	52	45,2	54	47,0	3	2,8	2	1,7
Средние	2	0,1	75	4,6	916	56,5	616	38,0	11	0,7
Выраженные	0	0,0	15	0,5	312	10,6	2170	73,8	437	14,9
Сильно выраженные	0	0,0	0	0,0	0	0,0	66	15,8	351	84,0
Всего	6	0,1	142	2,8	1282	25,2	2855	56,0	801	15,7

Таблица 11.

Распределение участвовавших в исследовании больных в зависимости от исходной тяжести симптома напряжения мышц
(n=5130)

	Нет		Слабый		Средней тяжести		Тяжелый		Очень тяжелый	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Локализация:										
Шейный	0	0,0	26	1,6	402	24,1	983	59,0	253	15,2
Поясничный	4	0,3	37	2,4	407	26,5	889	57,9	199	13,0
Крестцовый	3	0,9	12	3,6	94	28,1	187	55,8	39	11,8
Сочетания	0	0,0	19	1,2	334	21,8	908	69,2	272	17,7
Тяжесть:										
Умеренные	5	4,3	45	39,1	61	53,0	4	3,5	0	0,0
Средние	2	0,1	48	3,0	919	56,7	647	39,9	6	0,4
Выраженные	0	0,0	3	0,1	265	9,0	2221	75,5	449	15,3
Сильно выраженные	0	0,0	0	0,0	0	0,0	105	25,1	313	74,9
Всего	7	0,1	96	1,9	1245	24,4	2977	58,4	768	15,1

Таблица 12.

Распределение участвовавших в исследовании больных в зависимости от исходной тяжести симптома ограничения подвижности
(n=5130)

	Нет		Слабый		Средней тяжести		Тяжелый		Очень тяжелый	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Локализация:										
Шейный	44	2,6	228	13,7	608	3,5	611	36,7	167	10,0
Поясничный	28	1,8	140	9,1	507	33,0	635	41,3	223	14,5
Крестцовый	17	5,1	60	17,9	118	35,2	118	35,2	22	6,6
Сочетания	47	3,1	198	12,9	567	37,0	539	36,2	178	11,6
Тяжесть:										
Умеренные	65	47,8	55	47,8	4	3,5	0	0,0	0	0,0
Средние	78	4,8	541	33,4	902	55,6	96	5,9	3	0,2
Выраженные	4	0,1	35	1,2	900	30,6	1712	58,2	281	9,6
Сильно выраженные	0	0,1	0	0,0	0	0,0	104	24,9	310	74,2
Всего	137	2,7	631	12,4	1806	35,4	1912	37,5	594	11,7

Таблица 13.

Исходная тяжесть симптомов у различных подгрупп участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Среднее значение	Стандартное отклонение	Минимум	Медиана	Максимум
Локализация:					
Шейный	8,02	1,75	1,00	8,00	12,00
Поясничный	8,33	1,79	2,00	8,00	12,00
Крестцовый	7,70	1,82	2,00	8,00	12,00
Сочетания	8,19	1,75	3,00	8,00	12,00
Тяжесть:					
Умеренные	3,66	0,61	1,00	4,00	4,00
Средние	6,35	0,73	5,00	7,00	7,00
Выраженные	8,86	0,78	8,00	9,00	10,00
Сильно выраженные	11,34	0,48	11,00	11,00	12,00
Возраст					
До 30 лет	7,81	2,03	3,00	8,00	12,00
30-39 лет	8,07	1,82	1,00	8,00	12,00
40-49 лет	8,16	1,74	2,00	8,00	12,00
50-59 лет	8,19	1,71	3,00	8,00	12,00
Более 60 лет	8,24	1,73	2,00	8,00	12,00
Длительность заболевания:					
0-4 недели	8,04	1,84	2,00	8,00	12,00
> 4 нед. - 3 мес	7,84	1,74	1,00	8,00	12,00
> 3 мес - 6 мес	7,91	1,73	3,00	8,00	12,00
> 6 мес - 1 год	8,04	1,76	3,00	8,00	12,00
> 1 года	8,31	1,70	2,00	8,00	12,00
Всего	8,14	1,78	1,00	8,00	12,00

нятий общей длительности заболевания и длительности симптомов, имевшихся на момент обследования. Это хорошо видно по большому количеству больных с длительностью заболевания 0-4 нед., что, по-видимому, в некоторых случаях соответствует длительности имеющихся симптомов.

Средняя длительность имеющихся симптомов составляла $12,3 \pm 27,1$ дня (медиана - 7 дней).

Демографические характеристики. Распределение больных по полу и возрасту показано соответственно в табл. 6 и 8. В табл. 7 приведены статистические показатели возраста больных, а в табл. 9 - статистические показатели массы тела.

В целом, в исследовании участвовали 2938 (57,3%) женщин и 2183 (42,6%) мужчин. Относительно пола 9 больных информация не получена. Симптомы в области шейного отдела позвоночника наблюдались чаще у женщин, чем у мужчин (соответственно 67,5 и 32,4%), а симптомы в области поясницы - наоборот, чаще у мужчин, чем у женщин (соответственно 56,4 и 43,4%).

Таблица 14.

Распределение участвовавших в исследовании больных в зависимости от исходно назначенной дозировки препарата (n=5130)

	3 x 3		3 x 2		3 x 1		Другая	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Локализация:								
Шейный	225	13,4	992	59,2	425	25,4	32	1,9
Поясничный	305	19,7	861	55,7	354	22,9	25	1,6
Крестцовый	57	17,0	186	55,5	86	25,7	6	1,8
Сочетания	295	19,0	869	53,1	353	22,8	30	1,9
Тяжесть:								
Умеренные	7	6,0	45	38,8	61	52,6	3	2,6
Средние	150	9,2	909	55,8	529	32,5	40	2,5
Выраженные	566	19,2	1760	59,7	579	19,7	40	1,4
Сильно выраженные	161	38,1	200	47,3	52	12,3	10	2,4
Всего	886	17,3	2922	57,0	1226	23,9	93	1,8

Таблица 15.

Длительность наблюдения (дни) различных подгрупп участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Среднее значение	Стандартное отклонение	Медиана
Локализация:			
Шейный	23,37	9,41	22,00
Поясничный	23,33	8,74	22,00
Крестцовый	23,65	10,62	22,00
Сочетания	24,66	12,46	22,00
Тяжесть:			
Умеренные	23,81	9,87	22,00
Средние	24,26	13,05	22,00
Выраженные	23,58	9,06	22,00
Сильно выраженные	23,61	8,36	22,00
Всего	23,80	10,45	22,00

Таблица 16.

Изменение симптома боли в ходе лечения у различных подгрупп участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Исходно	Конечное обследование	Изменение в процессе лечения			
			Среднее значение	Медиана	Доверительный интервал 95% вероятности	
Локализация:						
Шейный	2,76	0,57	-2,19	-2,00	-2,23	-2,14
Поясничный	2,94	0,72	-2,22	-2,00	-2,27	-2,18
Крестцовый	2,76	0,57	-2,20	-2,00	-2,30	-2,10
Сочетания	2,86	0,84	-2,03	-2,00	-2,07	-1,98
Тяжесть:						
Умеренные	1,54	0,45	-1,09	-1,00	-1,27	-0,92
Средние	2,35	0,57	-1,78	-2,00	-1,82	-1,74
Выраженные	3,03	0,75	-2,28	-2,00	-2,32	-2,25
Сильно выраженные	3,84	0,92	-2,92	-3,00	-3,01	-2,83
Длительность заболевания:						
0-4 нед.	2,78	0,47	-2,32	-2,00	-2,36	-2,27
> 4 нед. - 3 мес	2,77	0,73	-2,04	-2,00	-2,14	-1,95
> 3 мес - 6 мес	2,81	0,82	-2,00	-2,00	-2,10	-1,90
> 6 мес - 1 год	2,83	0,74	-2,09	-2,00	-2,18	-2,00
> 1 года	2,90	0,89	-2,02	-2,00	-2,06	-1,98
Всего	2,85	0,70	-2,15	-2,00	-2,18	-2,12

Таблица 17.

Изменение симптома напряжения мышц в ходе лечения у различных подгрупп участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Исходно	Конечное обследование	Изменение в процессе лечения			
			Среднее значение	Медиана	Доверительный интервал 95% вероятности	
Локализация:						
Шейный	2,88	0,80	-2,08	-2,00	-2,12	-2,03
Поясничный	2,81	0,82	-1,99	-2,00	-2,04	-1,96
Крестцовый	2,74	0,74	-2,00	-2,00	-2,10	-1,90
Сочетания	2,93	1,00	-1,93	-2,00	-1,98	-1,89
Тяжесть:						
Умеренные	1,56	0,46	-1,07	-1,00	-1,24	-0,90
Средние	2,37	0,74	-1,63	-2,00	-1,67	-1,59
Выраженные	3,06	0,92	-2,14	-2,00	-2,17	-2,11
Сильно выраженные	3,75	1,02	-2,72	-3,00	-2,82	-2,63
Длительность заболевания:						
0-4 нед.	2,83	0,63	-2,16	-2,00	-2,21	-2,11
> 4 нед. - 3 мес	2,79	0,95	-1,84	-2,00	-1,93	-1,75
> 3 мес - 6 мес	2,82	0,95	-1,87	-2,00	-1,97	-1,78
> 6 мес - 1 год	2,87	0,92	-1,96	-2,00	-2,04	-1,86
> 1 года	2,92	1,01	-1,91	-2,00	-1,95	-1,87
Всего	2,86	0,86	-2,00	-2,00	-2,03	-1,98

Таблица 18.

Изменение симптома ограничения движения в ходе лечения у различных подгрупп участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Исходно	Конечное обследование	Изменение в процессе лечения			
			Среднее значение	Медиана	Доверительный интервал 95% вероятности	
Локализация:						
Шейный	2,38	0,50	-1,88	-2,00	-1,85	-1,83
Поясничный	2,58	0,65	-1,93	-2,00	-1,99	-1,88
Крестцовый	2,20	0,49	-1,72	-2,00	-1,84	-1,61
Сочетания	2,39	0,73	-1,67	-2,00	-1,72	-1,62
Тяжесть:						
Умеренные	0,55	0,22	-0,33	0,00	-0,45	-0,21
Средние	1,63	0,41	-1,22	-1,00	-1,26	-1,18
Выраженные	2,78	0,70	-2,06	-2,00	-2,10	-2,03
Сильно выраженные	3,75	0,87	-2,87	-3,00	-2,97	-2,77
Длительность заболевания:						
0-4 нед.	2,42	0,37	-2,05	-2,00	-2,11	-2,00
> 4 нед. - 3 мес	2,26	0,66	-1,60	-2,00	-1,70	-1,50
> 3 мес - 6 мес	2,29	0,68	-1,62	-2,00	-1,73	-1,52
> 6 мес - 1 год	2,35	0,64	-1,72	-2,00	-1,82	-1,61
> 1 года	2,49	1,81	-1,69	-2,00	-1,73	-1,64
Всего	2,43	0,61	-1,82	-2,00	-1,85	-1,80

Таблица 19.

Изменение суммарной тяжести симптомов в ходе лечения у различных подгрупп участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Исходно	Конечное обследование	Изменение в процессе лечения			
			Среднее значение	Медиана	Процент изменения	Доверительный интервал 95% вероятности
Локализация:						
Шейный	8,02	1,88	-6,15	-6,00	-76,31	-6,26 -6,03
Поясничный	8,33	2,19	-6,15	-6,00	-73,65	-6,27 -6,03
Крестцовый	7,70	1,78	-5,94	-6,00	-76,94	-6,18 -6,69
Сочетания	8,19	2,57	-5,64	-6,00	-68,60	-5,75 -5,52
Тяжесть:						
Умеренные	3,66	1,09	-2,56	-3,00	-68,40	-2,85 -2,27
Средние	6,35	1,72	-4,63	-5,00	-72,90	-4,71 -4,55
Выраженные	8,86	2,37	-6,49	-7,00	-73,27	-6,56 -6,41
Сильно выраженные	11,34	2,82	-8,51	-9,00	-75,05	-8,75 -8,26
Возраст						
До 30 лет	7,81	1,48	-6,35	-6,00	-80,91	-6,60 -6,11
30-39 лет	8,07	1,83	-6,24	-6,00	-76,88	-6,40 -6,08
40-49 лет	8,16	1,94	-6,23	-6,00	-76,16	-6,36 -6,11
50-59 лет	8,19	2,28	-5,92	-6,00	-71,94	-6,05 -5,78
Более 60 лет	8,24	2,80	-5,45	-6,00	-66,07	-5,58 -5,33
Длительность заболевания:						
0-4 нед.	8,04	1,51	-6,54	-7,00	-81,04	-6,66 -6,42
> 4 нед. - 3 мес	7,84	2,36	-5,47	-6,00	-69,88	-5,70 -5,24
> 3 мес - 6 мес	7,91	2,45	-5,49	-6,00	-70,15	-5,72 -5,27
> 6 мес - 1 год	8,04	2,29	-5,78	-6,00	-71,44	-5,99 -5,52
> 1 года	8,31	2,70	-5,61	-6,00	-67,06	-5,71 -5,51
Всего	8,14	2,17	-5,98	-6,00	-73,19	-6,04 -5,91

Средний возраст больных составлял $49,4 \pm 14,6$ лет (диапазон - 13-98 лет).

Индекс массы тела был наибольшим среди больных с симптомами в области поясницы и имел тенденцию к увеличению с усилением тяжести симптомов.

Клинические симптомы. Распределение больных по тяжести симптомов боли, напряжения мышц и ограничения подвижности показано соответственно в табл. 10, 11 и 12. В табл. 13 приведены статистические показатели исходной тяжести симптомов.

Исходная боль и напряжение мышц были в достаточно равной степени: примерно у 56% больных они были выраженными, а примерно у 15% - сильно выраженными. Ограничение подвижности было менее значительным (выраженное у 38% больных, сильно выраженное у 12%).

Исходная боль в крестцовом отделе позвоночника была более выраженной, чем боль в пояснице (в среднем соответственно 8,3 и 7,7 баллов). Тяжесть симптомов усиливалась с увеличением возраста и длительности заболевания.

Сопутствующие заболевания. В целом заболевания почек зарегистрированы у 110 (2,1%) больных, заболевания печени - у 218 (4,2%) больных, другие значимые для исследования заболевания - у 1199 (23,4%) боль-

ных. Среди «других» заболеваний чаще всего отмечались артериальная гипертония (438 больных), сахарный диабет (150 больных) и ишемическая болезнь сердца (112 больных).

Лечение Мидокалмом. Распределение больных в зависимости от назначенной дозы Мидокалма показано в табл. 14.

Чаще всего (57% больных) назначалась дозировка по 2 таблетки 3 раза в день. В 23,9% случаев назначали по 1 таблетке 3 раза в день, а в 17,3% случаев - по 3 таблетки 3 раза в день. Другие дозировки встречались редко (1,8%). Доза препарата зависела от тяжести симптомов, поэтому более 38% больных с сильно выраженными симптомами получали наибольшую стандартную дозу, т.е. по 3 таблетки 3 раза в день.

За время исследования изменение дозы потребовалось 2399 (45,6%) больным, причем в 90,3% случаев доза препарата была снижена. Основной причиной изменения дозировки была редукция симптомов (81%). Первое изменение дозировки происходило в среднем через 11,5 дней (медиана - 8 дней) после начала лечения.

Результаты лечения Мидокалмом. Данные о длительности наблюдения за больными представлены в табл. 15. Длительность наблюдения составляла в среднем 23,8

Таблица 20.

Распределение мнений врачей об эффективности лечения различных подгрупп участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Очень высокая		Высокая		Средняя		Низкая		Очень низкая	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Локализация:										
Шейный	785	47,1	766	46,0	80	4,8	20	1,2	1	0,1
Поясничный	744	48,4	652	42,4	98	6,4	23	1,5	2	0,1
Крестцовый	174	51,9	135	40,3	19	5,7	2	0,6	1	0,3
Сочетания	671	43,8	714	46,6	104	6,8	29	1,9	3	0,2
Тяжесть:										
Умеренные	55	47,8	43	37,4	11	9,6	1	0,9	0	0,0
Средние	704	43,4	765	47,2	102	6,3	32	2,0	1	0,1
Выраженные	1386	47,1	1321	44,9	169	5,7	36	1,2	5	0,2
Сильно выраженные	242	57,9	146	34,9	21	5,0	6	1,4	1	0,2
Возраст										
До 30 лет	225	52,7	165	38,6	23	5,4	6	1,4	1	0,2
30-39 лет	470	51,3	375	40,9	50	5,5	8	0,9	2	0,2
40-49 лет	625	49,2	558	43,9	59	4,6	13	1,0	1	0,1
50-59 лет	558	48,2	541	44,8	77	6,4	24	2,0	2	0,2
Более 60 лет	497	39,7	629	50,2	92	7,3	24	1,9	1	0,1
Длительность заболевания:										
0-4 нед.	781	53,7	596	41,0	59	4,1	4	0,3	2	0,1
> 4 нед. - 3 мес	135	42,6	151	47,6	21	6,6	3	0,9	0	0
> 3 мес - 6 мес	157	40,9	190	49,5	21	5,5	7	1,8	1	0,3
> 6 мес - 1 год	167	45,1	155	41,9	35	9,5	8	2,2	2	0,5
> 1 года	889	41,9	1010	47,6	152	7,2	52	2,5	2	0,1
Всего	2387	46,8	2275	44,7	303	5,9	75	1,5	7	0,1

Таблица 21.

Распределение мнений врачей о переносимости лечения различных подгрупп участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Очень хорошая		Хорошая		Средняя		Плохая		Очень плохая	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Заболевания почек:										
Да	3029	60,4	1836	36,6	82	1,6	16	0,3	3	0,1
Нет	60	54,5	47	42,7	2	1,8	1	0,9	0	0
Заболевания печени:										
Да	2963	60,4	1602	36,7	78	1,6	17	0,3	3	0,1
Нет	129	59,2	82	37,6	6	2,8	0	0	0	0
Возраст:										
До 30 лет	266	62,3	143	33,5	9	2,1	1	0,2	1	0,2
30-39 лет	580	63,0	317	34,4	9	1,0	3	0,3	1	0,1
40-49 лет	788	61,5	459	35,8	17	1,3	2	0,2	0	0
50-59 лет	725	59,5	457	37,5	23	1,9	6	0,5	1	0,1
Более 60 лет	720	57,1	501	39,7	26	2,1	5	0,4	0	0
Всего	3093	60,3	1884	36,7	84	1,6	17	0,3	3	0,1

± 10,5 дней, отличия между подгруппами больных были минимальными.

Данные об изменении тяжести симптомов боли, напряжения мышц, ограничения подвижности и суммарной тяжести симптомов больных разных подгрупп приведены соответственно в табл. 16, 17, 18 и 19.

В процессе лечения Мидокалмом наблюдалось значительное ослабление всех симптомов у больных всех подгрупп; ни в одном случае доверительный интервал 95% вероятности не достигал «0». Этот терапевтический эффект отражался в снижении общей суммарной тяжести симптомов, которое достигало

73% исходного значения. Наибольший эффект Мидокалма наблюдался у больных моложе 30 лет и у больных, имевших небольшую длительность заболевания (в обеих группах снижение суммарной тяжести симптомов достигало 80%). При этом эффект от лечения достигался при различных дозировках препарата.

Доля больных, не имевших симптомов боли, напряжения мышц и ограничения подвижности, к концу лечения составила соответственно 46,6%, 32,7 и 54% (исходно эта доля составляла соответственно 0,1%, 0,1 и 2,7%).

Таблица 22.

Распределение мнений больных об эффективности лечения в различных подгруппах участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Очень высокая		Высокая		Средняя		Низкая		Очень низкая	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Локализация:										
Шейный	789	46,2	750	45,0	91	5,5	34	2,0	8	0,5
Поясничный	717	46,7	638	41,5	118	7,7	39	2,5	4	0,3
Крестцовый	173	51,6	127	37,9	22	6,6	7	2,1	1	0,3
Сочетания	550	42,4	688	44,9	127	8,3	49	3,2	6	0,4
Тяжесть:										
Умеренные	59	51,3	40	34,8	8	7,0	3	2,6	0	0,0
Средние	674	41,5	463	47,0	105	6,5	51	3,1	9	0,6
Выраженные	1359	46,2	1259	42,8	222	7,6	65	2,2	9	0,3
Сильно выраженные	231	55,3	149	35,6	24	5,7	11	2,6	1	0,2
Возраст										
До 30 лет	218	51,1	162	37,9	24	5,6	13	3,0	3	0,7
30-39 лет	452	49,3	375	40,9	57	6,2	16	1,7	5	0,5
40-49 лет	614	48,3	546	43,0	87	5,3	24	1,9	4	0,3
50-59 лет	535	44,3	530	43,9	97	8,0	33	2,7	4	0,3
Более 60 лет	492	39,3	591	47,2	112	8,9	44	3,5	3	0,2
Длительность заболевания:										
0-4 нед.	769	52,9	585	40,2	67	4,6	15	1,0	4	0,3
> 4 нед. - 3 мес	150	39,1	180	46,9	30	7,8	13	3,4	3	0,8
> 3 мес - 6 мес	127	40,1	145	45,7	31	9,8	7	2,2	0	0,0
> 6 мес - 1 год	160	43,2	155	41,9	38	9,7	12	3,2	3	0,8
> 1 года	853	40,2	981	46,3	179	8,4	81	3,8	9	0,4
Всего	2323	45,6	2211	43,4	359	7,0	130	2,6	19	0,4

Таблица 23.

Распределение мнений больных о переносимости лечения в различных подгруппах участвовавших в исследовании больных (n=5130)

	Очень хорошая		Хорошая		Средняя		Плохая		Очень плохая	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Заболевания почек:										
Да	2911	58,1	1879	37,5	132	2,6	36	0,7	5	0,1
Нет	54	49,1	50	45,5	3	2,7	2	1,8	0	0
Заболевания печени:										
Да	2851	58,1	1842	37,5	126	2,6	35	0,7	5	0,1
Нет	117	53,7	88	40,4	9	4,1	3	1,4	0	0
Возраст:										
До 30 лет	247	57,8	159	37,2	12	2,8	1	0,2	1	0,2
30-39 лет	561	60,9	316	34,3	27	2,9	4	0,4	1	0,1
40-49 лет	750	58,5	477	37,2	31	2,4	8	0,6	0	0
50-59 лет	895	57,1	475	39,0	31	2,5	6	0,5	2	0,2
Более 60 лет	702	55,6	496	39,3	34	2,7	19	1,5	1	0,1
Всего	2968	57,9	1931	37,6	135	2,6	38	0,7	5	0,1

Общая оценка эффективности и переносимости лечения у разных групп больных, данная врачами и больными при последнем обследовании, приведена в табл. 20-23.

В целом эффективность лечения была расценена как «высокая» или «очень высокая» 91% врачей и 89% больных. Мнение об эффективности препарата у отдельных подгрупп больных соответствовало степени ослабления симптомов у этих больных.

Переносимость препарата была расценена как «хорошая» или «очень хорошая» 97% врачей и 95% больных. Различий переносимости лечения между отдельными подгруппами больных не выявлено. Это хорошо согласуется с тем фактом, что побочные эффекты были зарегистрированы лишь у нескольких больных.

Неблагоприятные реакции. В ходе данного исследования неблагоприятные реакции были зарегистрированы у 134 (2,6%) больных.

Среди больных, получавших Мидокалм по 2 таблетки 3 раза в день, частота побочных эффектов была меньше, чем при применении препарата по 1 или 3 таблетки 3 раза в день (соответственно 2,0%, 3,7 и 3,4%). Это отличие достоверно ($p=0,005$). Остается неясным, однако, связано ли это отличие с применением препарата или с действием каких-то других факторов, характерных для данных подгрупп больных. Кроме того, побочные эффекты несколько реже наблюдались среди молодых больных, чем среди больных старше 60 лет (соответственно 2,5

% и 3,35 %, $p=0,277$, различие статистически не достоверно).

Среди неблагоприятных реакций чаще всего отмечались слабость (46 случаев) и желудочно-кишечные расстройства (37 случаев).

В 68,1% случаев неблагоприятные реакции исчезли без последствий, а в 28,1% случаев сведения об их последствиях отсутствуют.

В 55,5% случаев побочные эффекты были квалифицированы как «возможно связанные», «вероятно связанные» или «наверняка связанные» с применением препарата.

Доли больных с заболеваниями печени и почек составляли по 6,4%.

Среди больных с заболеваниями печени или почек, имеющих аномальные результаты лабораторных анализов (уровень креатинина, клиренс креатинина, уровень трансаминаз, γ -ГТП), частота побочных эффектов была в 2-3 раза выше, чем среди больных с нормальными результатами лабораторных анализов. Однако при формулировке выводов следует учитывать, помимо малого количества таких больных, также и малое количество побочных эффектов у них (как и у всего исследованного контингента в целом).

В ходе исследования только у 110 (2,1%) больных наблюдалось изменение сопутствующего заболевания, потребовавшее изменения сопутствующей терапии. В 70 случаях (1,4%) потребовалось назначение нового препарата, в 36 случаях (0,7%) - отмена сопутствующей терапии, а в 10 случаях (0,2%) - изменение дозировки.

820 (16%) больных досрочно прекратили участие в исследовании. Наиболее частой причиной этого являлось улучшение состояния - исчезновение симптомов (56,8% случаев) или ослабление симптомов (18% случаев), значительно реже - отсутствие улучшения (8,3% случаев).

После окончания исследования терапия 2396 (46,7%) больных не была продолжена. Причиной этого также являлась в основном оптимизация состояния - отсутствие у больного симптомов (51,8% случаев) или существенное уменьшение их выраженности (22% случаев).

Заключение. Целью данного исследования был сбор данных об эффективности и переносимости Мидокалма в условиях практического применения. Особое внимание уделялось анализу переносимости препарата у пациентов, обычно имеющих ограничения в приме-

нии лекарств вследствие пожилого возраста или наличия заболеваний печени/почек.

Диагностика основывалась на официальных критериях установления соответствующего диагноза. Длительность лечения больных определялась в каждом случае индивидуально, исходя из клинического состояния больного и его изменения в ходе лечения. Каждый участвующий в исследовании врач должен был представить данные о применении Мидокалма у 5 больных.

В процессе лечения Мидокалмом наблюдалось значительное ослабление всех симптомов у больных всех подгрупп; ни в одном случае доверительный интервал 95% вероятности не достигал 0. Этот терапевтический эффект отражался в снижении общей суммарной тяжести симптомов, которое достигало 73% исходного значения. Наибольший эффект Мидокалма наблюдался у больных моложе 30 лет и у больных, имевших небольшую длительность заболевания (в обеих данных подгруппах снижение суммарной тяжести симптомов составляло 80%). При этом эффект от лечения достигался при различных дозировках препарата.

В целом, Мидокалм проявил себя в настоящем исследовании как высокоэффективный и одновременно как безопасный препарат. Эффективность лечения была расценена как «высокая» или «очень высокая» 91% врачей и 89% больных. Переносимость препарата была расценена как «хорошая» или «очень хорошая» 97% врачей и 95% больных; побочные эффекты были зарегистрированы лишь у отдельных больных.

Abstract

The phenomenological analysis is the source of information about the effects of medical drugs in concrete diseases. The feature of these investigations is that they do not influence on the diagnostic and treatment. The purpose of phenomenological investigation is the analysis of the instructions realization by patients and physicians during everyday work. For this procedure the medicines which are in realization are used. After the data accumulation about the efficacy and tolerability of Midocalm among the patients in real conditions, the large attention had paid to tolerability of the medicine, especially in patients with the impairment function of liver, kidneys and in elderly. There were also evaluated the economic aspects of the drug usage. There were no special diagnostic tests instead of physicians administration in this investigation.

Особенности терапевтического действия препарата ноотропного ряда Луцетам

Г.М. Румянцева, О.В. Чинкина, Т.М. Левина, М.Г. Артюхова, Ю.Г. Перевертова
Государственный научный Центр социальной и судебной психиатрии
им. В.П. Сербского, Москва

По определению экспертов ВОЗ, ноотропные препараты - это средства, оказывающие прямое активирующее влияние на обучение, улучшающие память и умственную деятельность, а также повышающие устойчивость мозга к различным агрессивным воздействиям. Ноотропы стимулируют передачу возбуждения в центральных нейронах, облегчают передачу информации между полушариями, стимулируют энергетические процессы и кровоснабжение мозга. Характерным свойством ноотропов является их антигипоксическая активность. Способность уменьшать потребность тканей в кислороде и повышать устойчивость организма к гипоксии характерны в той или иной степени для всех ноотропных препаратов.

Механизм действия ноотропных препаратов изучен недостаточно. Наиболее распространенный ноотроп пирацетам по химической структуре имеет сходство с гаммааминомасляной кислотой (ГАМК) и может рассматриваться как производное этой аминокислоты, являющейся центральным тормозным нейромедиатором. И хотя в организме пирацетам в ГАМК не превращается, в относительно больших дозах и при повторном введении он способен усиливать гаммаэргические тормозные процессы.

По скорости и интенсивности воздействия на нарушения сознания, неврологические расстройства, интеллектуально-мнестические функции пирацетам оказался активнее всех других препаратов метаболического действия [Г.Я. Авруцкий, 1988; А.С. Аведисова, 1999; Ю.А. Александровский с соавт., 2000].

В литературе всегда существовало несколько точек зрения на рекомендуемые дозировки пирацетама: от 1,2 до 4-8 г в день. Долгие годы применялась одна пероральная форма пирацетама - капсулы по 0,4 г. В последние годы фирмой Эгис был выпущен аналогичный пирацетаму препарат под торговым названием «Луцетам», содержащий в каждой капсуле 0,8 г действующего вещества.

Особенно широко пирацетам применяется при заболеваниях головного мозга различного генеза, клинически проявляющихся широким диапазоном психических нарушений: от астенических до психоорганических, но с преобладанием когнитивных расстройств. Одной из частых причин таких болезненных

изменений становится сосудистая патология головного мозга.

При этом когнитивные нарушения нередко являются симптомами, в наибольшей степени снижающими качество жизни пациента.

Под нашим наблюдением находится более 300 больных - участников ликвидации аварии на ЧАЭС, страдающих органическим заболеванием головного мозга сосудистого генеза с церебральными, аффективными, когнитивными и личностными расстройствами, состояние которых квалифицируется в рамках рубрики МКБ кодами F06.361, F06.61, F06.71, F07.01.

Целью настоящего исследования явилось изучение терапевтической эффективности и переносимости препарата Луцетам у больных сосудистой патологией головного мозга с преобладанием в клинической картине когнитивных и вегетативных нарушений. Луцетам изучали в открытом клиническом исследовании на свободном от других психотропных средств фоне. Пациенты продолжали получать соматическую терапию, преимущественно гипотензивные и сердечно-сосудистые препараты. Из исследования были исключены больные с патологией мочевыводящей системы, поскольку Луцетам выводится преимущественно почками.

Критериями включения являлись преобладание в клинической картине когнитивных и вегетативных симптомов. В то же время у этих больных имела место и другая симптоматика - аффективная, церебральная, психопатическая, которая на данном этапе не являлась ведущей.

Таблица

Структура психических расстройств

КОД МКБ-10	Диагноз	Абс.	%
F06.61	Органическое эмоционально лабильное расстройство	7	28,0
F06.7	Легкие когнитивные расстройства в связи с сосудистым заболеванием головного мозга	14	56
F07.01	Органическое расстройство личности сосудистого происхождения	4	16,0

В исследование было включено 25 больных (20 мужчин и 5 женщин) - участников ликвидации аварии на ЧАЭС. От всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Минимальный возраст пациентов составил 40 лет, максимальный - 69. Средний возраст группы - 56 лет.

Диагностически пациенты распределились следующим образом (см. табл.).

Клиническое состояние большинства пациентов до начала терапии определялось сочетанием когнитивных расстройств разной степени выраженности (затруднение концентрации внимания, снижение оперативной и долговременной памяти, интеллектуальной продуктивности, общей активности, нарушения речи дисмнестического генеза) и вегетативных нарушений (головные боли, головокружения, шум и звон в ушах, гиперестезия к свету и звукам, а также утомляемость, раздражительностью, внутренним напряжением, беспокойством).

Все больные страдали сопутствующими соматическими заболеваниями, преимущественно гипертонической болезнью, ИБС, распространенным остеохондрозом позвоночника, язвенной болезнью желудка.

Луцетам назначался в дозе 3,2 г/сут (с первого дня лечения), прием в утренние и дневные часы. Однако 5 больных самостоятельно снизили дозу до 2,4 г, что не было связано с появлением неблагоприятных реакций, а определялось субъективным ощущением «достаточной дозы».

Длительность терапии составила 5 нед., клинические осмотры больных с применением оценочных шкал проводились на 1-й, 21-й и 35-й день терапии. Лечение Луцетамом проведено полностью всем 25 пациентам. По критериям терапевтического ответа все включенные в исследование пациенты оказались респондерами.

Эффективность и переносимость Луцетама оценивалась по следующим унифицированным оценочным шкалам:

- клинический унифицированный опросник на основе методических рекомендаций, разработанных в

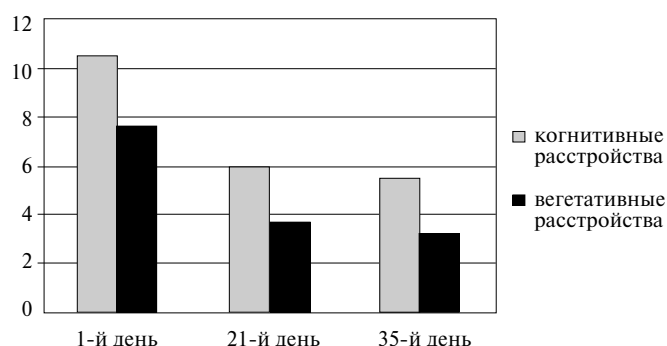
Научно-методическом центре пограничной психиатрии ГНЦ С и СП им В.П. Сербского;

- оценочной шкалы тяжести тревоги Гамильтона;
- теста запоминания 10 слов при пятикратном заучивании в условиях слухового предъявления (ЗДС);
- теста запоминания смыслового организованного материала в условиях зрительного предъявления, Зрительные тексты (ЗТ);
- тест отыскивания чисел с переключением, Черно-красная таблица (ЧКТ);
- карты регистрации неблагоприятных реакций.

Результаты клинического исследования. Показатели выраженности когнитивных и вегетативных расстройств по унифицированному клиническому опроснику уже к 21-му дню терапии снизились почти вдвое и остались на этом уровне к 35-му дню лечения (рис. 1).

Особенно следует отметить оживление психической активности, отмеченное всеми пациентами. Пациенты, продолжающие работать, сообщали, что они стали более активны в течение рабочего дня, не только легче справляются с тем же объемом, но и ликвидировали «хвосты», которые образовались в предыдущий период. Характерной особенностью поведения пациентов было более редкое обращение к записям и дневникам, без которых они не могли прежде обходиться. Часть больных, затруднявшихся выступать на рабочих совещаниях из-за боязни потерять нить выступления, стали участвовать в общих обсуждениях. Больной, кото-

Рис. 1.
Динамика когнитивных и вегетативных нарушений при терапии Луцетамом, (в баллах)



рый был вынужден бросить общественную работу из-за прогрессирования расстройств памяти, вернулся к прежним занятиям.

Большинство пациентов отметили, что уменьшилась «тугоподвижность» мышления, появилась большая возможность чтения, понимания и усвоения тестовых материалов и обращенной речи. Больной, который боялся внезапных вопросов, поскольку с трудом формулировал ответы, стал участвовать в беседах родных, что было оценено семьей и больным как «значительный прогресс».

На 21-й день терапии было отмечено достоверное уменьшение головных болей, головокружений, шума и чувства тяжести в голове. К концу исследования у 15 пациентов головокружения прошли полностью, у 10 появлялись крайне редко и не представляли проблемы для больных. Особенно стойким труднопереносимым симптомом являлся шум в ушах или голове, который присутствовал у 17 больных. Полной редукции этого симптома удалось достичь у 13 пациентов, у остальных уменьшилась степень выраженности нарушений.

У большинства пациентов в легкой степени присутствовали тревожные проявления. Средний показатель по шкале тревоги Гамильтона составил 19 баллов. Было существенно выяснить динамику тревожных нарушений, поскольку имеются литературные данные о возбуждающем эффекте пирацетама. На 21-й день показатели уровня тревоги составили 14 баллов, а на 35-й день - 11 баллов, что свидетельствует об определенном, если не анксиолитическом, то гармонизирующем влиянии Луцетама. Ни в одном случае не было отмечено усиления тревоги.

Более того, в первые 10 дней по ретроспективным отчетам больных отмечалась некоторая сонливость днем, прошедшая на 2-й нед. терапии. В 13 случаях больные отметили нормализацию ночного сна и возможность отказаться от приема ночных транквилизаторов. Существенно улучшились сомнологические характеристики: сокращался период засыпания, урежались ночные пробуждения, улучшалось самочувствие после пробуждения.

Психологические исследования. Исследование способности пациентов к запоминанию и воспроизведению дискретного вербального материала с помощью методики ЗДС также выявило положительную дина-

Рис. 2.
Динамика показателей непосредственного воспроизведения при пятикратном заучивании 10 слов (по тексту ЗДС)

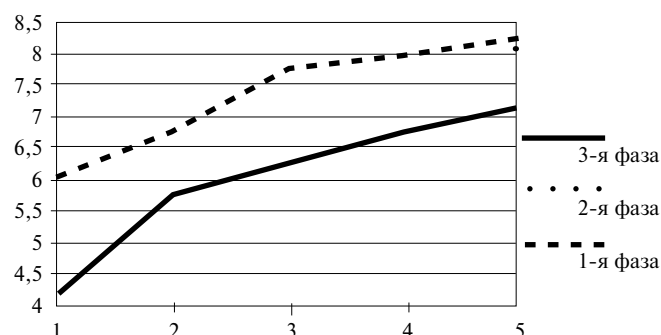


Рис. 3.
Изменение количества ошибок при отыскивании чисел с переключением в тесте ЧКТ при терапии Луцетамом

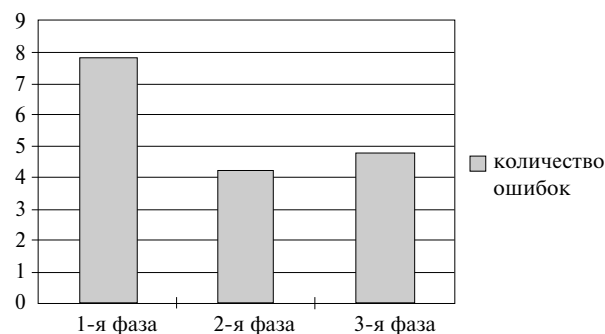
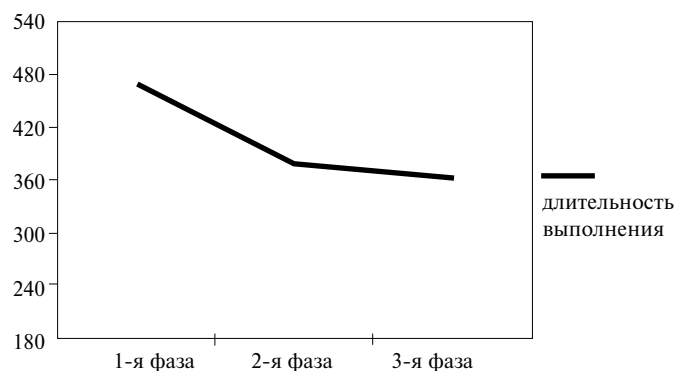


Рис. 4.
Изменение длительности выполнения при отыскивании чисел с переключением в тесте ЧКТ при терапии Луцетамом



мику объема и точности кратковременной памяти, способности к заучиванию. По сравнению с начальной фазой исследования среднее количество правильно воспроизведенных элементов достоверно возросло с 6,08 до 7,15 ($p < 0,03$) к 21-му дню приема препарата и закреплялось на несколько более высоком уровне.

не 7,41 к 35-му дню лечения ($p < 0,02$). При этом особенности динамики показателей объема непосредственного воспроизведения при пятикратном слуховом предъявлении (рис. 2) свидетельствуют о существенном улучшении способности к концентрации внимания, ускорении вработывания, большей прочности слеодообразования уже через 3 нед. после начала лечения. Указанный эффект закреплялся к 5-й нед. приема препарата. Следует отметить, что если в начальной фазе исследования заучивание приводило к полному воспроизведению предъявленного объема лишь у трех пациентов, то во 2-й фазе - у 9, в 3-й - у 11 из 25 обследованных. Наличие литеральных парафазий во 2-й и 3-й фазе исследования сохранялось лишь у 1 из 7 пациентов, контаминаций - у 2 из 7.

Исследование с помощью методики ЗТ выявило достоверное улучшение памяти на смысловой организованный материал во 2-й и 3-й фазе лечения ($p < 0,05$). Только у 6 пациентов не было отмечено изменений показателей, 3 из них сохраняли способность к воспроизведению лишь общего смысла прочитанного.

Результативность отыскивания чисел с переключением (ЧКТ) в целом соответствовала выявленной в ходе лечения динамике состояния высших психических функций и имела достоверную тенденцию к улучшению к 3-й, и особенно, 5-й нед. лечения ($p < 0,08$) (рис. 3 и 4). При этом если у большинства больных ко 2-й фазе уменьшалось время выполнения и общее количество ошибок, то к 3-й фазе изменялось их качество - уменьшились потери направления, замена цветности, что свидетельствует об улучшении избирательности, большей устойчивости объема оперативной памяти и прочности удержания инструкции. Однако у 4 больных в 3-й фазе исследования отмечались нетерпеливость, суетливость и срыв деятельности. Трое пациентов не справились с заданием как до, так и после лечения.

Необходимо отметить, что уже при повторном исследовании больные более охотно и уверенно приступали к выполнению тестовых заданий, замечали свои успехи, отмечали ощущение «просветления», «легкости» в голове. Если в начальной фазе 11 из 25 больных говорили о возникновении или усилении головной боли, шума в голове в ходе выполнения тестовых нагрузок, то впоследствии эти жалобы не предъявлялись.

Анализ неблагоприятных реакций Луцетама выявил:

- в одном случае - усиление головокружения, которое купировалось при снижении суточной дозы до 2,4 г;
- в одном случае - аллергическую реакцию (гиперемия лица), которая купировалась самостоятельно;
- в четырех случаях - некоторая сонливость в первые дни приема, которая была купирована коррекцией времени приема.

Таким образом, клинико-психологическое изучение эффективности и переносимости Луцетама выявило его выраженное терапевтическое действие на когнитивные и вегетативные нарушения в рамках сосудистых нарушений головного мозга. Редукция когнитивных расстройств способствовала оживлению психической активности пациентов. Препарат обнаружил гармонизирующее влияние на аффективные нарушения.

Результаты применения психометрических методик выявили достоверное улучшение состояния основных когнитивных процессов и работоспособности в целом в результате курсового лечения препаратом Луцетам у большинства пациентов (76%) обследованной группы.

Переносимость препарата можно характеризовать как хорошую, число неблагоприятных реакций не препятствует проведению терапии в указанных дозировках.

Abstract

In the definition of World Health Organization (WHO), the nootropics have direct activating influence on the process of training, they can improve memory, mental functions and brain resistance to the different aggressive effects. The nootropics can stimulate the transmission in central neurons, facilitate communication in cerebral hemispheres, stimulate the energetic processes and brain blood supply. The characteristic feature of the nootropics is their antihypoxic activity. All of the nootropics can diminish the oxygen requirement and improve the hypoxia resistance of the organism.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С. Особенности психофармакотерапии больных с пограничными психическими расстройствами (клинико-фармакологическое изучение действия антидепрессантов, ноотропов, гипнотиков): Докт. дисс. - М., 1999. - 313 с.
2. Аверуцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психически больных. - М., 1988. - 527 с.
3. Александровский Ю.А., Бардеништейн Л.М., Аведисова А.С. Психо-фармакотерапия пограничных психических расстройств. - М., 2000. - 249 с.

Оценка эффективности и безопасности эбастина (Кестина) при аллергических заболеваниях

Е.М. Лукьянова, Ю.Б. Белоусов

Российский государственный медицинский университет, Москва

Среди антигистаминных средств второго поколения выделяется Эбастин, отличный по своему строению. Отличие основано на структуре оксиниперидина - прототипа одного из антигистаминных средств первого поколения (дифенилпираламина). Эбастин имеет химическую формулу $C_{32}H_{39}NO_2$, его молекулярная масса равна 469,64.

В действительности главным действующим лекарственным веществом, проявляющим фармакологическую активность, является карбоксилированный метаболит эбастина - каребастин.

Для создания эбастина через атом азота в структуре дифенилпираламина к пиперидиновому кольцу была присоединена длинная алифатическая боковая цепь, что обеспечило большую продолжительность действия, низкую стимулирующую активность в отношении центральных H_1 -гистаминовых рецепторов, безопасность для сердечно-сосудистой системы.

Фармакодинамические характеристики

Особенности связывания с рецептором. По данным результатов проведенного исследования, эбастин (10 мг перорально) связывается с приблизительно 10% H_1 -рецепторов гистамина в головном мозге, редко вызывая поэтому седативный эффект, в то время как хлорфенирамин - с 50%, что коррелирует с концентрацией хлорфенирамина в крови [8].

Антигистаминная активность. Как показали исследования эффективности разовой дозы, эбастин в дозе 3, 10 и 30 мг значительно уменьшает по сравнению с плацебо индуцированные гистамином волдыри. Эбастин статистически значимо угнетал на 24 ч индуцированную гистамином реакцию в виде волдырей ($p < 0,001$) и гиперемии ($p < 0,002$) после приема дозы 10 мг.

Существует прямая взаимосвязь между временем наступления антигистаминного действия после приема препарата и уровнем каребастина в плазме крови. Пик концентрации каребастина в плазме совпадает с максимальным подавлением волдырей и наступает через 2 ч после приема эбастина.

По результатам одного из исследований, эбастин и астемизол, применяемые 7 дней в дозе 10 мг/сут, в равной степени подавляют гистамин-индуцированную реакцию на протяжении 24 ч, в то время как лоратадин, цетиризин и терфенадин в дозе 120 мг/сут, продемонстрировали, по результатам того же исследования, заметные колебания антигистаминного потенциала [10].

Кроме того, имеются данные о том, что эбастин обладает способностью предупреждать развитие бронхоспазма, индуцируемого гистамином.

Антиаллергическая активность. Эбастин подавляет индуцируемые аллергенами реакции как при внутрикожных, так и при интраназальных провокационных пробах. При проведении внутрикожной пробы эбастин в дозе 1-10 мг оказался значительно эффективнее плацебо, причем действие продолжалось 24 ч. При интраназальной пробе 20 мг эбастина повышали пороговую дозу пыльцы, вызывающей аллергическую реакцию, значительно эффективнее плацебо [10].

Антихолинергическая активность. Эбастин в дозе 50 мг (в пятикратной терапевтической) не оказывает влияния на артериальное давление, частоту сердечных сокращений и слюноотделение.

Влияние на активность ЦНС, психомоторное состояние и возникновение седативного эффекта. Прием эбастина в суточной дозе 10-30 мг не влиял на способность управлять автомобилем, а в дозе 50 мг, по субъективной оценке, вызывал некоторое седативное действие по сравнению с приемом меньшей дозы эбастина 10 мг и плацебо.

При сравнении разовых доз эбастина и клемастина оказалось, что 10 и 20 мг эбастина положительно отличаются от клемастина по своему действию на способность визуального слежения за целью, субъективную оценку сонливости и способности вызывать общий дискомфорт [10].

Фармакокинетические характеристики

Абсорбция. Эбастин начинает абсорбироваться сразу после введения, причем концентрация активного метаболита в плазме достигает максимума через 4-6 ч

после применения дозы 5–40 мг. Свидетельством предсказуемости продолжительности и силы действия эбастина является отсутствие значимых различий по времени достижения максимальной концентрации между дозами. После достижения максимальной концентрации уровень каребастина в плазме начинает экспоненциально снижаться. Приблизительно 83% эбастина всасывается в кишечнике. Не было выявлено статистически значимых различий в максимальной концентрации (C_{max}), времени ее достижения, площади под кривой «концентрация в плазме – время», периоде полувыведения для двух групп испытуемых: принимавших эбастин натощак и не на голодный желудок [10].

Во время «первого прохождения» после перорального приема эбастин интенсивно метаболизируется и почти полностью превращается в активный метаболит. Превращение происходит главным образом в тонкой кишке. Эбастин быстро превращается в активный метаболит, имеет период полувыведения приблизительно 15 ч и длительность действия, по крайней мере, 24 ч [7].

Распределение и элиминация. После приема разовой дозы (10 мг) объем распределения эбастина лежит в пределах от 32,4 до 43,9 л.

Каребастин примерно на 98% связывается с белками сыворотки крови человека, что определяет значительную продолжительность действия препарата.

Период полувыведения препарата (T_{1/2}), по-видимому, не зависит от использованной дозы, составляет 15–18 ч, причем 66% препарата экскретируется с мочой преимущественно в виде связанного метаболита.

При последующем ежедневном приеме препарата в дозе 10 мг устойчивая равновесная концентрация достигается через 3–5 дней при пиковой концентрации в плазме крови от 130 до 160 нг/мл [10].

Применение эбастина в суточной дозе 20 мг в течение 7 дней не вызвало каких-либо изменений в фармакокинетическом профиле эбастина и каребастина, причем содержание каребастина в плазме достигало стабильного уровня на четвертый день терапии. Вероятно, клиренс плазмы и период полувыведения аналогичны наблюдаемым после приема разовой дозы, о чем свидетельствует линейный характер фармакокинетики каребастина во время приема многократных доз.

Период полувыведения эбастина обуславливает целесообразность его однократного применения в сутки при заболеваниях, индуцированных гистамином [10].

Период полувыведения эбастина как при однократном, так и при многократном приеме равен приблизительно 14 ч.

Возрастные особенности, пациенты с почечной и печеночной недостаточностью и фармакокинетика эбастина. У пожилых больных объем распределения существенно не меняется, однако он значительно увеличивается (до 74,6 л) у больных циррозом печени, чем обус-

ловлен более длительный средний период полувыведения каребастина у этих больных.

Больным, страдающим тяжелой почечной и печеночной недостаточностью, эбастин следует назначать с осторожностью, только по строгим показаниям, так как в этих случаях фармакокинетический профиль каребастина изменяется из-за более медленной элиминации. Так, при почечной недостаточности период полувыведения возрастает до 23–26 ч, при печеночной – до 27 ч.

Изменять режим дозирования при лечении пожилых больных не требуется, поскольку разница в фармакокинетике разовой дозы эбастина и его равновесной концентрации у пожилых людей (старше 65 лет), не имеющих патологии со стороны печени и почек, и у молодых добровольцев отсутствует [10].

По результатам исследований, эбастин может быть назначен взрослым пациентам без каких-либо значимых клинических различий в фармакокинетике эбастина, связанных с возрастом и полом пациента [1].

Использование в клинике

Доказано, что ответ на аллерген после отмены эбастина продолжается еще 4 дня и затем приходит к значениям, сравнимым с таковыми при приеме плацебо. Поэтому пациенты перед проведением скарификационных кожных проб не должны принимать эбастин в течение 4 дней [2].

Эффективность и безопасность. Данные об эффективности и безопасности эбастина основываются на результатах более чем 20 клинических испытаний.

В двух из них оценивалась возможность длительного лечения эбестином при хронической крапивнице. Одно из них охватывало 211 больных и продолжалось 3 мес., другое включало 101 больного и предусматривало оценку в отдаленном периоде (до 1 года).

Несмотря на то, что прочие антигистаминные средства рекомендованы для клинического применения в фиксированных дозах, эбастин в III фазе испытаний оценивали в дозах как 10, так и 20 мг, что определялось результатами предварительных исследований по подбору оптимальной дозы и сравнению эффективности разных доз. Результаты исследований приводятся ниже.

1. В пилотном исследовании по определению эффективной дозы при аллергическом рините 40 больных с аллергией на пыльцу получали разные (в пределах 10–40 мг) дозы эбастина в течение 4 нед. Все больные отмечали значительное клиническое улучшение, причем значимое различие в отношении нежелательных эффектов отсутствовало.

2. В трех исследованиях, охватывавших 750 больных (два из них включали 487 больных аллергическим ринитом, третье – 263 больных хронической крапивницей) и продолжавшихся от 1 до 4 нед., было показано

преимущество суточной дозы эбастина 10 мг по сравнению с дозами 1 и 5 мг в сутки.

3. В исследовании, включавшем 101 больного хроническим ринитом (17 из них страдали также хроническим конъюнктивитом), вызываемым пылью растений, не отмечалось дозозависимости в отношении побочного действия у больных, получавших в течение 7 нед. эбастин в дозах 10 и 20 мг/сут; обе дозы оказывались эффективными.

4. Аналогичные данные были получены в исследовании по отработке дозы, включавшем 459 больных с аллергией на пыльцу амброзии, являвшейся строгим показанием к назначению эбастина. Оптимальной при сравнении с суточными дозами 1, 3, 10 и 30 мг оказалась доза 20 мг/сут. Она обеспечивала облегчение симптомов на протяжении 24 ч, не вызывая дозозависимых нежелательных эффектов [10].

Аллергический ринит/риноконъюнктивит. Критерии эффективности в клинических испытаниях эбастина обычно основывались на оценке как симптомов, так и общей эффективности самим больным и/или исследователем. Регистрировались четыре основных симптома — выделения из носа, заложенность носа, чиханье и зуд, а также глазные симптомы. В ряде исследований четыре главных симптома патологии слизистой полости носа объединяли и оценивали по общей шкале [19].

Для оценки эффективности и безопасности применения эбастина в дозах 10 и 20 мг 1 раз в день для лечения круглогодичного аллергического ринита было предпринято 12-недельное плацебо, контролируемое мультицентровое исследование. Пациенты получали:

- 10 мг эбастина 1 раз в день (88 больных);
- 20 мг эбастина 1 раз в день (102);
- плацебо (100).

Тяжесть симптомов оценивалась по шкале 0–3 балла два раза в день в течение всех 12 нед исследования.

И пациентами, и врачами отмечалось значительное клиническое преимущество эбастина в обеих дозах перед плацебо. Серьезных побочных эффектов не наблюдалось. Все пациенты хорошо переносили лечение и показали низкий уровень побочных эффектов со стороны нервной системы и в виде головной боли. По результатам исследования был сделан вывод о том, что эбастин, применяемый в дозах 10 и 20 мг, оказывал быстрый эффект снижения симптомов круглогодичного аллергического ринита (КАР) у взрослых и подростков; в дальнейшем были получены также результаты о дополнительных преимуществах дозы эбастина 20 мг [3, 17].

Сравнение с терфенадином и плацебо. В трех основных клинических испытаниях продолжительностью 2 или 3 нед 874 больных сезонным аллергическим ринитом, у части которых отмечался сопутствующий конъюнктивит, получали:

- 10 мг эбастина 1 раз в сутки ежедневно (318 больных);

- 20 мг эбастина 1 раз в сутки ежедневно (157);
- 60 мг терфенадина 2 раза в сутки ежедневно (159);
- плацебо (240).

Эбастин в суточной дозе 10 мг за двухнедельный период обеспечивал быстрое и статически значимое уменьшение симптомов, в том числе симптомов конъюнктивита. Эбастин в этой дозе был значительно эффективнее, чем плацебо, и сравним по эффективности у больных аллергическим ринитом и конъюнктивитом, индуцируемым пылью растений, с терфенадином в дозе 60 мг 2 раза в сутки. Однако эбастин в суточной дозе 20 мг, принимаемой утром, позволял добиться более значительного улучшения состояния у больных с тяжелыми симптомами. Больные хорошо переносили эбастин в обеих дозах (10 и 20 мг/сут) в течение трехнедельного периода исследования; частота нежелательных явлений в группе больных, получавших эбастин, была такой же, как в группе с плацебо.

Первое клиническое исследование при круглогодичном аллергическом рините включало 151 больного, получавшего:

- 10 мг эбастина 1 раз в сутки ежедневно (76);
- плацебо (75).

Лечение эбестином в виде ежедневного однократного приема 10 мг препарата в течение недели позволяло взять под контроль большинство симптомов; общая эффективность лечения оказалась выше, чем в группе больных, получавших плацебо. И исследователи, и больные оценивали общую эффективность эбастина как значительно более высокую, чем эффективность плацебо (в обоих случаях ($p < 0,01$)). Больные хорошо переносили эбастин; статистически значимых различий между группами в частоте и характере нежелательных эффектов отмечено не было. Частота сухости во рту и сонливости была практически одинаковой у больных обеих групп [10].

В двух-трехнедельных плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных позже, 385 больных круглогодичным аллергическим ринитом получали:

- 10 мг эбастина 1 раз в сутки ежедневно (79);
- 10 мг эбастина 2 раза в сутки ежедневно (74);
- 20 мг эбастина 1 раз в сутки ежедневно (318);
- плацебо (155).

Различия в общей оценке эффективности между группами получавших эбастин 10 мг/сут и плацебо после 7 сут от начала лечения оказались статистически значимыми ($p < 0,01$). Кроме того, применение эбастина в суточной дозе 20 мг (в 1 или 2 приема) снижало по сравнению с плацебо выраженность основных симптомов аллергического ринита.

Сравнение с цетиризинам. Эффективность и безопасность эбастина при облегчении симптомов аллергического ринита, индуцируемого пылью, сопоставляли с эффективностью антигистаминного средства второго поколения — цетиризина.

В течение трехнедельного периода 343 больных получали:

- 10 мг эбастина ежедневно однократно (116);
- 20 мг эбастина ежедневно однократно (111);
- 10 мг цетиризина ежедневно однократно (116).

Аллергический ринит у 60% больных сочетался с конъюнктивитом. На 8-й день неприятные ощущения в области носа и глаз уменьшились у 50% больных, это уменьшение сохранялось до конца исследования. В целом исследователи наблюдали уменьшение неприятных ощущений в области носа и глаз как в группах больных, получавших эбастин в дозах 10 и 20 мг/сут, так и в группе получавших цетиризин в суточной дозе 10 мг [20].

Однако более высокая доза эбастина, по общей оценке больных и исследователей, оказалась значительно более эффективной, чем применявшаяся доза цетиризина, причем различие, по оценке исследователей, было статистически значимым ($P=0,048$). С точки зрения больных, эбастин в дозе 20 мг/сут также был более эффективен для уменьшения неприятных ощущений в области носа и глаз, чем цетиризин в дозе 10 мг, различие после первой недели лечения оказалось статистически значимым ($p=0,048$). Кроме того, действие эбастина в дозе 20 мг достигало максимума быстрее, чем действие эбастина в дозе 10 мг или цетиризина в дозе 10 мг, однако различия были статистически незначительными. Безопасность лечения оказалась в целом одинаково высокой во всех трех группах больных [16].

В этом исследовании была выделена подгруппа из 158 больных с тяжелыми симптомами. Симптоматическое улучшение в данной подгруппе значительно чаще наблюдалось при использовании эбастина в дозе 20 мг/сут, чем в дозе 10 мг/сут ($p<0,03$).

Сравнение с лоратадином. Было проведено сравнительное исследование применения эбастина 20 мг и 10 мг, лоратадина 10 мг и плацебо в лечении сезонного аллергического ринита. Пациенты получали лечение в течение 4 нед. По результатам исследования, эбастин в дозе 20 мг 1 раз в день оказался значительно предпочтительнее лоратадина 10 мг 1 раз в день в отношении уменьшения симптомов ринита в течение дня и за 4-недельный период [5,20].

Было проведено также исследование использования эбастина в лечении круглогодичного аллергического ринита.

Целью исследования являлось сравнить эффективность и переносимость эбастина (10 и 20 мг) со стандартным препаратом лоратадином (10 мг) при ежедневном лечении КАР [11, 20].

Испытание проводилось на 317 пациентах (в возрасте 12-68 лет) с выраженными симптомами КАР. Симптомы оценивались по тяжести (0-3) каждые сутки и сравнивались с первоначальными

симптомами пациентов в ходе рандомизированного двойного слепого исследования в течение 4 нед.

Симптомы, включающие и круглогодичный индекс (КИ = чихание + зуд в носу + выделения из носа), и общий носовой индекс (ОНИ = КИ + заложенность носа), показали статистически намного большее улучшение при применении эбастина в дозах 10 и 20 мг по сравнению с лоратадином в дозе 10 мг по всем параметрам, кроме чихания, зуда и глазных симптомов. За 4 нед средний показатель ОНИ был снижен на 44, 47 и 32% соответственно, при этом разница в эффективности лечения была очевидна уже через 1 нед после начала лечения. Окончательное заключение пациентов и врачей (по проценту пациентов с улучшением) было в пользу эбастина (от 79 до 85%) по сравнению с лоратадином (от 65 до 66%). Лечение переносилось хорошо, неблагоприятные последствия не наблюдались.

Данное исследование показало, что эбастин в дозах 10 или 20 мг более эффективен по сравнению с лоратадином в дозе 10 мг для лечения КАР [11].

Хроническая крапивница. Критериями эффективности лечения хронической крапивницы были изменения трех показателей: зуда, числа волдырей и их размеров — по сравнению с зарегистрированными в исходный период исследования.

Сравнение с терфенадином и плацебо. Эффективность эбастина в облегчении симптомов хронической крапивницы у взрослых больных сравнивали с эффективностью терфенадина, являющегося общепризнанным препаратом для лечения крапивницы, и плацебо в трехмесячном испытании у 211 больных. Больные получали:

- 10 мг эбастина 1 раз в день (69);
- 60 мг терфенадина 2 раза в день (78);
- плацебо (64).

У 204 больных хронической крапивницей с анамнезом не менее 3 мес, зуд достоверно уменьшился на 7-й и 14-й дни лечения в группе пациентов, принимавших эбастин в дозе 10 мг/сут, по сравнению с группой принимавших плацебо. Число волдырей также значительно уменьшилось у больных, получавших эбастин. Общая частота побочных эффектов в группе больных, получавших эбастин, существенно не отличалась от частоты в группе принимавших плацебо.

Интенсивность зуда и количество волдырей за сутки достоверно уменьшились в группе больных, получавших эбастин, по сравнению с аналогичными показателями в группе получавших плацебо. Более того, доказано, что ежедневное однократное применение эбастина так же эффективно, как ежедневный прием терфенадина дважды в день.

Больные хорошо переносили как эбастин, так и терфенадин на протяжении всего исследования [10].

Переносимость и побочные явления

Частоту возникновения побочных эффектов оценивали во время исходного периода испытания и в период лечения. Обнаружить какую-либо зависимость между дозой эбастина и частотой побочных явлений не удалось; профиль безопасности для 10 и 20 мг эбастина оказался сравнимым. Другие антигистаминные препараты второго поколения не обладают подобной шириной терапевтического действия: превышение рекомендованной терапевтической дозы сопряжено со значительным увеличением частоты побочных эффектов.

Были проведены 7 клинических испытаний по изучению процента возникновения побочных эффектов при применении разных доз эбастина. Всего в этих исследованиях участвовало 1452 больных аллергическим ринитом (1329) и хронической крапивницей (133). Общий анализ результатов всех испытаний показал, что наиболее частыми нежелательными явлениями были:

- головная боль;
- сухость во рту;
- седативное действие.

Нежелательные явления по своей тяжести были в основном незначительными или умеренными, а различий в их частоте и тяжести в группах больных, получавших эбастин и плацебо, обнаружить не удалось.

По данным сравнительного исследования, эбастин в дозе 10 мг/сут сопоставим с цетиризином в эквивалентной дозе в отношении частоты побочных эффектов, которая не увеличивалась при повышении дозы эбастина до 20 мг/сут. Однако частота седативного действия у больных, получавших цетиризин в дозе 10 мг/сут, была выше (7,8%), чем у больных, получавших эбастин в такой же дозе (4,3%).

У 101 больного хронической крапивницей была произведена оценка безопасности и переносимости эбастина в дозе 20 мг/сут при его длительном применении. Годичный курс лечения завершили 66 больных, у 12 из которых (18%) отмечалось 18 случаев нежелательных реакций, однако ни один из случаев не был расценен исследователями как серьезный.

Эбастин имеет гибкую схему дозирования, сочетающуюся с широким спектром безопасности при применении.

Не установлена зависимость частоты нежелательных реакций от дозы эбастина; профиль безопасности для доз 20 и 10 мг сопоставим. Возникновение побочных эффектов было протестировано с помощью субъективных параметров — вопросников и визуальных аналоговых шкал. Был отмечен седативный эффект у небольшого количества пациентов при применении высоких доз препарата. При назначении терапевтических доз препарата в лечении сезонного или круглогодичного аллергического ринита, либо хронической идиопатической крапивницы не отмечались какие-либо побоч-

ные эффекты со стороны центральной нервной системы [6].

Кроме того, было проведено исследование по изучению возникновения системных побочных эффектов при применении эбастина.

Кардиотропное действие. Безопасность эбастина для сердца была тщательно изучена, оценена и охарактеризована в фазах I-III клинического исследования. Эбастин в отдельности в рекомендуемых дозах 10 и 20 мг не оказывает никакого клинически значимого эффекта на интервал QT у взрослых и у различных специальных групп населения (пожилые, дети или пациенты с нарушениями функции почек или печени). Эбастин, применяемый в дозе 60-100 мг/сут, не вызывал клинически значимого удлинения интервала QT [12, 13].

В 5 исследованиях 2-3-недельной длительности проводилась оценка данных электрокардиографии, включавших оценку ЭКГ в 12 отведениях и 24-часовое холтеровское мониторирование. Был проведен анализ продолжительности интервала QT у 1202 обследованных.

В этих исследованиях не обнаруживалось дозозависимое увеличение интервала QT, а также не отмечалось увеличение интервала QT более чем на 25% исходного значения. У всех обследованных величина изучаемого показателя не превышала 500 м/с. Только у 79 (7%) из 1202 больных продолжительность интервала QT превышала 444 м/с. Среднее максимальное значение интервала QT сравнивали в группе больных, получавших эбастин, и в группе плацебо. Статистически значимых различий этого показателя в какой-либо из групп выявить не удалось, за исключением того, что среднее максимальное значение интервала QT в группе плацебо было достоверно выше по сравнению с группой, получавшей эбастин в дозе 10 мг/сут. Не отмечалась также зависимость между удлинением интервала QT и дозой эбастина. Холтеровское мониторирование, проведенное 226 больным, не выявило каких-либо клинически значимых данных. Ни у кого из больных не отмечались серьезные побочные эффекты.

Изменение продолжительности интервала QT от исходных показателей у 224 больных, получавших:

- эбастин по 10 мг 2 раза в день (74);
- эбастин по 20 мг 1 раз в день (77);
- плацебо (73).

Средние отклонения (в процентах) продолжительности интервала QT от исходных показателей в обеих группах больных, получавших эбастин, и в группе плацебо статистически не различались [10, 12, 13].

Таким образом, суммарный профиль безопасности эбастина для сердца очень благоприятен. Исходя из имеющейся на данный момент информации, полученные данные означают, что эбастин, так же как лоратадин и цетиризин, обладают меньшими возможностями для того, чтобы быть причиной изменения реполяризации желудочков, чем терфенадин или астемизол [18].

Биологическая и биохимическая безопасность. Ни в одном из клинических исследований не обнаружено какой-либо тенденции к патологическим изменениям биохимических и гематологических показателей (в том числе и количества эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов).

Дозировка и показания к применению

Применение эбастина с лечебной целью показано при:

- аллергических ринитах и аллергических конъюнктивитах;
- крапивнице;
- зуде, обусловленном высвобождением гистамина.

Рекомендуемая доза эбастина для взрослых и детей старше 12 лет составляет 1 таблетку ежедневно (эбастин выпускается в форме круглых белых таблеток, каждая из которых содержит 10 мг препарата, 89 мг лактозы и наполнители). Для лечения больных с более тяжелыми симптомами доза может быть увеличена до 2 таблеток (20 мг/сут) ежедневно. Изменений частоты и характера побочных эффектов при увеличении дозы препарата не наблюдается.

Клиническое действие эбастина не зависит от приема пищи: препарат можно принимать как натощак, так и после еды [14].

Лекарственные взаимодействия

По данным исследования, содержание алкоголя в крови не изменялось после приема 20 мг эбастина, причем сохранялась обычная фармакокинетика карбастина в плазме крови. Кроме этого, эбастин не изменял уровня диазепама в плазме крови и не усиливал действия этого седативного препарата, а диазепам, в свою очередь, не влиял на фармакокинетику карбастина.

Эбастин в разовой дозе 20 мг у 12 здоровых лиц не взаимодействовал с циметидином при многократном применении последнего. Циметидин не влиял на превращение эбастина в карбастин и его последующую элиминацию.

Прием в течение 10 дней эбастина в дозе 20 мг/сут, сопровождавшийся на 5-й день однократным приемом варфарина в дозе 25 мг, не оказывал влияния на протромбиновое время и не вызывал клинически значимых проявлений. Фармакокинетические параметры карбастина и зеркальных изомеров варфарина также не изменялись.

Не были обнаружены значимые изменения фармакокинетики теофиллина и карбастина при комбинированном применении эбастина и теофиллина.

Постоянный прием кетоконазола изменяет метабо-

лизм эбастина в разовой дозе, приводя к его накоплению в виде неметаболизированного соединения.

Было показано, что многократные дозы эритромицина изменяют метаболизм разовой дозы (20 мг) эбастина, приводя к его аккумуляции в виде неметаболизированного вещества.

Было изучено взаимодействие эбастина с кетоконазолом и эритромицином (способными удлинять интервал QT). В обоих случаях комбинированной терапии имелось фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие: отмечалось удлинение интервала QT на 18-19 м/с (4,7- 5%).

Не было выявлено взаимодействие эбастина с теофиллином, варфарином, циметидином, диазепамом и алкоголем.

В случае приема эбастина с пищей отмечалось повышение концентрации карбастина в плазме и площади под кривой в 1,5-2 раза. При этом время достижения максимальной концентрации не увеличивалось. Прием эбастина с пищей не влияет на клинический эффект препарата.

Передозировка

Специфического антидота при передозировке антигистаминными препаратами не существует. Прием избыточных доз препарата требует немедленного медицинского вмешательства. Взрослые и дети, принявшие большую дозу препарата, обычно наблюдаются на дому, но все-таки они должны наблюдаться в течение 2-3 ч, особенно в отношении седативного эффекта [9].

Место эбастина в клинической практике

Эбастин является новым селективным антагонистом H_1 -гистаминовых рецепторов без проявления антихолинергического и седативного эффекта в терапевтических дозах. Эбастин сочетает в себе эффективность антигистаминных препаратов первого поколения с улучшенными показателями безопасности, присущими антигистаминным средствам второго поколения [15]. При применении эбастина наблюдается быстрое начало и большая продолжительность действия [4]. Эбастин при пероральном применении в дозе 10-20 мг/сут вызывает быструю, эффективную и продолжительную блокаду гистаминовых H_1 -рецепторов, обладая прекрасным профилем безопасности, вне зависимости от дозы.

Назначаемый в удобном режиме ежедневно 1 раз в сутки, эбастин облегчает симптомы аллергического ринита, ассоциированного или неассоциированного с конъюнктивитом и хронической крапивницей, и имеет высокий показатель соотношения эффективности и безопасности при лечении этих заболеваний. По данным клинических исследований, по эффективности эбастин в дозе 10 мг/сут при лечении больных аллер-

гическим ринитом сопоставим с терфенадином в дозе 60 мг 2 раза в сутки. Для лечения больных хронической крапивницей эбастин представляет собой безопасную и хорошо переносимую альтернативу другим антигистаминным препаратам, не обладающим седативным действием. Не обнаружено каких-либо взаимодействий эбастина с алкоголем и диазепамом. Эбастин можно без опасений рекомендовать пациентам пожилого возраста.

Эбастин — единственное антигистаминное средство второго поколения, имеющее широкий спектр терапевтического действия. Это позволяет использовать его в двух дозировках (ежедневно однократно по 10 или 20 мг), причем каких-либо различий в частоте нежелательных явлений не наблюдается. Поскольку эбастин в суточной дозе 20 мг эффективен для лечения значительно выраженных симптомов ринита, он может применяться как при легких, так и при тяжелых вариантах течения аллергического ринита.

При почечной недостаточности период полувыведения препарата возрастает до 23-26 часов, а при печеночной недостаточности — до 27 ч.

Однако большая терапевтическая широта не приводит к увеличению частоты и тяжести побочных эффектов. Противопоказанием к приему препарата являются беременность и лактация.

С другой стороны, существуют неоспоримые преимущества эбастина по сравнению с другими антигистаминными препаратами:

- связывание с белками плазмы составляет 95-98%;
- терапевтическая доза препарата (20 мг) эффективнее по сравнению с фексофенадином;
- эффективность действия препарата не зависит от приема пищи. При назначении одновременно с пищей

уровень каребастина в крови возрастает в 1,6 — 2 раза;

- фармакокинетика не изменяется в связи с возрастом и полом пациента;

- влияние на продолжительность интервала QT не является клинически значимым даже в дозе 100 мг (значительно — в 5-10 раз — превышающей терапевтическую);
- отсутствие антихолинергических эффектов;
- не потенцирует действие алкоголя и бензодиазепинов;
- не обладает седативным действием;
- не влияет на способность вождения автомобиля;
- гибкая дозировка препарата.

После 5-дневного применения эбастина активность сохраняется в течение 72 ч за счет действия активных метаболитов, что значимо для высокой комплаентности лечения, поскольку дает возможность пропустить принятие дозы препарата без риска развития аллергических реакций.

Таким образом, эбастин может считаться оптимальным или одним из оптимальных лекарственных средств для лечения аллергии.

Abstract

Ebastine is a second-generation antihistamine which undergoes transformation to its active metabolite, carebastine. In comparative trials in patients with SAR, PAR and chronic idiopathic urticaria ebastine 10 mg was as effective as most other second-generation antihistamines, and ebastine 20 mg was significantly superior to loratadine and terfenadine, with the same perfect tolerability as ebastine 10 mg. Ebastine does not appear to be associated with any significant cardiac and non cardiac adverse events. Ebastine is a useful treatment option for patients with allergic rhinitis or chronic idiopathic urticaria.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rohatagi S., Gillen M., Aubeneau M., Jan c., Pandi B., Jensen BK, Rhodes G. Effect of age and gender on the pharmacokinetics of ebastine after single and repeated dosing in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2001 Mar; 39(3):126-34.
2. Fossard N., Vital-Durand D., Mounedji N., Valleteau A. Duration of the antihistaminic effect after discontinuation of ebastine. *Allergy* 2001 Jun; 56(6):553-7.
3. Bousquet J., Gaudano E.M., Palma Carlos A.G., Staudinger H. A 12-week, placebo-controlled study of the efficacy and safety of ebastine, 10 and 20 mg once daily, in the treatment of perennial allergic rhinitis. Multicentre Study Group. *Allergy* 1999 Jun; 54(6):562-8.
4. Luria X. Comparative clinical studies with ebastine: efficacy and tolerability. *Drug Saf* 1999; 21 Suppl 1:63-7; discussion 81-7.
5. Ramer P.H., Lim J.C., Georges G.C. Comparison of once-daily ebastine 20 mg, ebastine 10 mg, loratadine 10 mg, and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. The Ebastine Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 2000 Jun; 105(6 Pt 1):1101-7.
6. Roberts D.J., Gispert J. The non-cardiac systemic side-effects of antihistamines: ebastine. *Clin Exp Allergy* 1999 Jul; 29 Suppl 3:151-5.
7. Simons F.E., Simons K.J. Clinical pharmacology of new histamine H1 receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* 1999 May; 36(5):329-52.
8. Tagawa M., Kano M., Okamura N., Higuchi M., Matsuda M., Mizuki Y., Arai H., Iwata R., Komemushi S., Ido T., Itoh M., Sasaki H., Watanabe T., Yanai K. Neuroimaging of histamine H1-receptor occupancy in human brain by positron emission tomography (PET): A comparative study of ebastine, a second-generation antihistamine, and (+)-chlorpheniramine, a classical antihistamine. *Br J Clin Pharmacol* 2001 Nov; 52(5):501-509.
9. Ten Eick A.P., Blummer J.L., Reed M.D. Safety of antihistamines in children. *Drug Saf* 2001; 24(2):119-47.
10. Клинико-фармакологические характеристики эбастина. Информационный сборник «Новости науки и техники». Серия Медицина. Вып. Аллергия, астма и клиническая иммунология. № 4. М., 1997.
11. Сравнение эффективности и переносимости эбастина в дозах 10 и 20 мг с лоратадином в дозе 10 мг. Robert J. Davies for the European Multicentre Study Group. The London Chest Hospital, London, England.
12. Gillen M.S., Miller B., Chaikin P., Morgahroth J. Effects of ebastine on the QT interval. *Br J Clin Pharmacol* 2001 Aug; 52(2):201-4.
13. Moss A.J., Chaikin P., Garcia J.D., Gillen M., Roberts D.J., Monganroth J. A review of the cardiac systemic side-effects of antihistamines: ebastine. *Clinical and Experimental Allergy*, 1999, Volume 29, Supplement 3, p. 200-5.
14. Формулярная система: антигистаминные препараты. РМЖ, 2001. Т. 9, № 5.
15. Горячкина Л.А. Современные антигистаминные препараты в лечении аллергических заболеваний. РМЖ. 2001. Т. 9, № 21.
16. Pierre Gehanno P., Clothilde Bremard-Oury C., Philippe Zeisser P. Comparison of ebastine to etirizine in seasonal allergic rhinitis in adults // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1996. V. 76. P. 507-12.
17. Ильина Н.И., Польнер С.А. Круглогодичный аллергический ринит. *Consilium medicum*, 2001. Т. 3, № 8.
18. Гуцин И.С. Кардиотоксическое действие антагонистов H1-гистаминовых рецепторов // *Клиническая фармакология и терапия*. Т. 7. № 3.
19. Лопатин А.С. Аллергический ринит. РМЖ. 1999. Т. 7. № 17.
20. Ильина Н.И. Аллергический ринит // *Consilium medicum*. 2000. Т. 1. № 1.

Оценка качества жизни при различных сердечно-сосудистых заболеваниях

Н.А. Мясоедова, Э.Б. Тхостова, Ю.Б. Белоусов

Кафедра клинической фармакологии,
Российский государственный медицинский университет, Москва

Различные заболевания влияют не только на физическое состояние человека, но и на психологию его поведения, эмоциональные реакции, а также изменяют его место и роль в социальной жизни. Чаще всего в поле зрения врача оказываются физикальные, лабораторные и инструментальные данные, описывающие состояние больного. Информация о психологических и социальных проблемах, появившихся в жизни человека в связи с болезнью, как правило, мало доступна врачу. Одним из новых критериев оценки эффективности оказания медицинской помощи, получивших в последние годы, является качество жизни (КЖ).

Качество жизни, по определению ВОЗ, — это характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования, основанная на его субъективном восприятии [1].

В современной зарубежной медицинской литературе широко распространен термин «качество жизни, обусловленное здоровьем» (Health-related Quality of life) [2]. КЖ, обусловленное здоровьем, оценивает компоненты, ассоциированные и неассоциированные с заболеванием, и позволяет дифференцированно определить влияние болезни и лечения на психологическое, эмоциональное состояние больного, его социальный статус.

Показатели КЖ, так же как и характеристики картины заболевания, изменяются во времени в зависимости от состояния больного, что позволяет осуществить мониторинг проводимого лечения, и в случае необходимости, проводить его коррекцию. Участие больного в оценке своего состояния также является ценным и надежным показателем его общего состояния.

Для получения сопоставимых данных и их дальнейшего применения в клинической практике пользуются стандартными инструментами оценки КЖ, которыми являются опросники (индексы и профили). В США и Европе созданы специальные центры, занимающиеся разработкой таких опросников [3].

Опросники можно разделить на две большие группы — общие и специальные.

Общие опросники применяют для оценки КЖ как у здоровых людей, так и при различных заболеваниях. Этот вид опросников имеет широкий охват компонентов КЖ. С их помощью проводят исследование норм КЖ в здоровой популяции в сравнении с особенностями, которые имеются при различных заболеваниях. Некоторые общие опросники позволяют описать общее состояние здоровья в виде профиля (короткая форма SF-36, NHP-Ноттингемский про-

филь здоровья, SIP-профиль), которые в настоящее время наиболее часто используются в клинических исследованиях во всем мире [4,5]. Другие позволяют определить конкретную цифровую характеристику или индекса (индекс здоровья Rosser, Индекс благополучия, Euro-QoL) и используются для проведения фармакоэкономических расчетов [6].

Специальные опросники являются наиболее чувствительными для конкретного заболевания, так как содержат специфические для них компоненты. При помощи специальных опросников оценивается какая-либо одна категория КЖ (физическое или психическое состояние), или оценка КЖ при конкретном заболевании, или оценка определенных видов лечения. В настоящее время разработаны стандартные опросники для большинства заболеваний, в том числе и для артериальной гипертензии.

Каждый из опросников отличается объемом исследований, времени, необходимом для заполнения анкет, способами заполнения и количественной оценкой показателей КЖ (табл. 1).

Использование оценки КЖ в фармакоэкономике. Метод оценки КЖ используется в таком способе фармакоэкономического анализа, как стоимость/полезность (CUA), и является в этом случае основным критерием эффективности терапии. Данный метод фармакоэкономического анализа дает возможность объединить ожидаемую продолжительность жизни и ее качество, а также сравнить стоимость затрат на методы лечения совершенно разных заболеваний, течение которых оценивают при помощи различных клинических показателей. При этом используется общая единица измерения QALY (quality-adjusted life-years).

Чтобы определить ценность года жизни при различных состояниях здоровья, устанавливают полезность (или силу предпочтения) их для пациента. Для расчета QALY используются общие опросники, где результаты могут быть представлены в виде единого итогового бал-

Таблица 1.

Основные характеристики наиболее распространенных за рубежом опросников оценки КЖ [7]

Методика	Изучаемые аспекты КЖ	Способы и время заполнения
Sickness Impact Profile	- <i>Физические</i>: способность к самообслуживанию, мобильность, независимость от постельного режима - <i>Психосоциальные</i>: социальные контакты, участие в общественной жизни, уровень тревожности в поведенческих реакциях - <i>Прочие аспекты</i>: сон, отдых, прием пищи, трудовая деятельность, ведение домашнего хозяйства, проведение досуга	Интервью или заполнение пациентом 30 мин
McMaster Health Index Question Naire	- <i>Физические</i>: мобильность, самообслуживание, участие в общественной жизни, общее физическое функционирование - <i>Социальные</i>: общее благополучие, трудовая деятельность, выполнение социальных ролей, социальная поддержка, общее социальное функционирование - <i>Эмоциональные</i>: чувство самоуважения, оценка качества взаимоотношений с другими людьми, оценка личных перспектив, негативные обстоятельства жизни, общее эмоциональное функционирование	Заполнение самим пациентом 20 мин
Nottingham Health Profile	Содержит 6 основных разделов, отражающих следующие аспекты: болевые ощущения, физические способности, сон, эмоциональные реакции, энергичность, социальная изоляция. 6 дополнительных разделов, отражающих влияние состояния здоровья на трудовую деятельность, ведение домашнего хозяйства, взаимоотношение с другими людьми, личную жизнь, половую жизнь, любимые занятия, увлечения, активный отдых	Заполнение самим пациентом 10 мин
Psychological General Well Being Index	Содержит 6 основных разделов, отражающих степень свободы от дистресса, связанного с состоянием здоровья, удовлетворенность жизнью, энергичность, степень благоприятного состояния от дистресса, степень расслабленности или тревоги, уровень самоконтроля	Интервью или заполнение самим пациентом 12 мин
General Health Rating Index	Содержит 6 разделов, включающих аспекты: восприятие своего здоровья в прошлом и настоящем, а также перспективы состояния здоровья, тревога и беспокойство по поводу состояния своего здоровья, степень устойчивости к болезням, тенденция к восприятию болезни как части своей жизни	Интервью или заполнение самим пациентом 7 мин
Quality of Well Being Scale	Измерение реальной активности и предпочтений пациентов. Рассматриваются следующие аспекты: степень самообслуживания, социальная активность, важнейшие симптомы заболевания, основные психологические показатели	Интервью, проводимое специально обученным персоналом
Quality of Life Index	Состоит из пяти разделов, включающих активность, степень самообслуживания, восприятие состояния своего здоровья, перспективы состояния здоровья	Интервью или заполнение пациентом
SF-36	<i>Психосоциальные</i> - жизнеспособность - социальная активность - ролевое эмоциональное функционирование - социальное функционирование <i>Физические</i> - физическая активность - ролевое физическое функционирование - боль - общее здоровье	Интервью или заполнение пациентом

ла от 0 до 1.0, например опросники EuroQoL, индекс Rosser-kind (табл. 2).

Этот метод дает возможность получить важную информацию, которая помогает планировать финансирование различных областей здравоохранения на национальном уровне [8].

Полученные в настоящее время данные дают основание говорить, что именно гипотензивная терапия приводит к увеличению продолжительности качественной жизни (табл. 3) [9].

Оценка КЖ при артериальной гипертензии. Несмотря на большое количество применяемых на сегодняшний день гипотензивных препаратов, эффективный конт-

роль гипертензии остается актуальной проблемой. В США всего 27% пациентов с повышенным давлением лечатся эффективно (АД < 140/90 мм рт. ст.), 46% пациентов не принимают гипотензивных препаратов вообще. Из 16 300 пациентов, страдающих гипертензией в Европе, только 37% лечатся эффективно.

Среди причин неадекватного контроля АД решающее значение имеют недостаточная эффективность, плохая переносимость гипотензивной терапии, а также отсутствие приверженности лечению больных (комплаентность). Неосложненная мягкая и умеренная гипертензия зачастую имеет асимптоматическое течение и не ухудшает КЖ, поэтому лю-

Таблица 2.

Оценка КЖ пациентов в различных состояниях

Состояние здоровья	Оценка, баллы
Здоров	1,00
Симптомы, характерные для менопаузы	0,99
Гипертония	0,95-0,99
Стенокардия	0,5
Слепота, глухота	0,39
Смерть	0,00
Бессознательное состояние, мучительные боли	меньше 0,00

Таблица 3.

Оценка стоимости года возвращенной качественной жизни в Великобритании (в фунтах стерлингов)

Лечение	Затраты на QALY
Определение уровня холестерина и диетотерапия (40-69 лет)	220
Рекомендация бросить курить	270
Гипотензивная терапия для профилактики инсульта	490
Имплантация водителя ритма	1100
Протезирование бедра	1180
Определение холестерина и лечение	1480
АКШ (поражение левой коронарной артерии, тяжелая стенокардия)	2090
Трансплантация почки	4710
Скрининг рака молочной железы	5780
Трансплантация сердца	7840
Домашний гемодиализ	17260
АОКШ (поражение одной артерии, умеренная стенокардия)	18830
Гемодиализ в стационаре	21970
Лечение эритропоэтином больных, находящихся на гемодиализе	54380

бые, даже незначительно выраженные нежелательные эффекты гипотензивной терапии могут ухудшить самочувствие больного и вызвать отказ от постоянного приема лекарства.

Данные клинических исследований показывают, что отмена гипотензивных препаратов после 6 мес. от начала приема происходит в 15% случаев при назначении иАПФ, 15-20% диуретиков, 20-25% - β -блокаторов и около 20% при назначении антагонистов Ca^{++} [10]. Поэтому принимаемые гипотензивные препараты должны, помимо хорошей гипотензивной эффективности, иметь хорошую переносимость, удобный режим дозирования. Эти характеристики, несомненно, оказывают влияние на качество жизни. Если в результате проводимой терапии ухудшается качество жизни, то полезность такого лечения для больного существенно снижается, и наоборот, улучшение КЖ мотивирует больных к приему лекарственных средств.

Исследования, в которых оценивается КЖ при артериальной гипертонии, проводятся уже более 20 лет, при этом используются различные шкалы и опросники [11].

Во многих случаях исследования только эффективности лекарственного препарата не учитывается удовлетворенность пациентов проводимой терапией, что особенно важно при выборе лекарственных средств со сравнимой клинической эффективностью. Препараты, которые по данным клинических исследований улучшают или не влияют на КЖ пациентов, имеют несомненные преимущества.

Большая часть информации, касающейся воздействия гипертонии на КЖ, относится к эффекту гипотензивной терапии, который изучался в рамках клинических исследований, таких как HOT, SHER, EWPNE, STOP, MRS, TOMHS и многих других [12-15].

В 2000 г. был опубликован мета-анализ 77 контролируемых клинических исследований гипотензивной терапии, в которых оценка КЖ использовалась как дополнительный критерий эффективности лечения. В большинстве работ (61 из 77) использовались одновременно общие и специальные опросники. В большинстве исследований были задействованы три группы гипотензивных препаратов - иАПФ, антагонисты Ca^{++} и β -блокаторы. Статистически значимые изменения динамики показателей КЖ до назначения терапии и после завершения исследования показаны только в 7 работах с использованием общих опросников. Более достоверные данные получены в исследованиях с использованием специальных опросников (табл. 4).

Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее чувствительными показателями КЖ при АГ являются когнитивная функция, симптомы заболевания, побочные эффекты проводимой терапии, сексуальная функция, психологическое состояние, нарушения сна, социальная функция и оценка собственного здоровья. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что активная антигипертензивная терапия во всех

Таблица 4.

Наиболее часто используемые специальные опросники при АГ*

Изучаемые аспекты КЖ	Название опросника
Когнитивная функция	Digit Span Test, Trail Making Test, Digit Symbol Substitution Test, Mini Mental State Examination
Психологический статус	Psychological General Well Being Index, General Well Being Adjustment Scale, Symptom Rating Test, Profile of Mood State
Симптоматика заболевания	Physical Symptoms Distress Index
Сексуальная функция	Sexual Symptom Distress Index
Нарушения сна	Sleep dysfunction Scale.
Оценка собственного здоровья	Health Status Index, General Perceived Health scale.

Примечание: * - специальные опросники были классифицированы в соответствии с доминирующим изучаемым в нем аспектом КЖ.

исследованиях не привела к каким-либо ухудшениям КЖ, что уже является положительным результатом для такого малосимптомного заболевания. Однако, по мнению авторов, результаты анализа свидетельствуют о низкой чувствительности общих опросников при артериальной гипертензии в сравнении со специальными. Именно сочетание двух типов опросников позволяет выяснить, какие сферы жизни пациента затрагивает заболевание и возможности их коррекции [11].

В настоящее время проведено и опубликовано большое количество работ, посвященных оценке КЖ у больных с гипертензией и ее оценка в результате воздействия различных методов медикаментозной и немедикаментозной терапии. Анализ этих исследований позволяет выделить факторы, которые могут оказывать дополнительное влияние на изменения КЖ при проведении гипотензивной терапии.

Так, при анализе исследования TOMHS были опубликованы данные оценки КЖ у больных с мягкой гипертензией, получавших гипотензивную терапию. В исследование были включены 902 пациента в возрасте 45-69 лет, длительность наблюдения составила четыре года. Проводилась оценка действия пяти гипотензивных препаратов и плацебо на показатели КЖ. Всем пациентам назначалась диета с ограничением соли, употребления алкоголя, рекомендовался режим увеличения физической активности, снижение избыточного веса. Оценка КЖ проводилась по следующим шкалам: общее здоровье, утомляемость, психическое здоровье, физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, социальное функционирование, социальные контакты. Исходно выявлялась тенденция более высоких показателей по всем шкалам у людей с большей физической активностью, более низкой массой тела, принадлежностью к мужскому полу, белой расы, большим уровнем образования и увеличением возраста.

Достоверное улучшение КЖ наблюдалось во всех группах, включая плацебо, однако лучшие показатели были выявлены при лечении ацебутололом и хлорталидоном. При дальнейшем анализе данных было отмечено, что сочетание таких факторов, как коррекция избыточной массы тела, увеличение физической активности и контролируемый уровень АД привели к значительному улучшению КЖ по сравнению с другими группами, что свидетельствует о большей значимости именно этих факторов на улучшение КЖ в процессе терапии [13].

В исследовании NOT получены данные о том, что достижение оптимального уровня АД до 83 мм рт. ст., сопровождалось снижением частоты всех сердечно-сосудистых осложнений на 30%. В рамках этого исследования также проводилась оценка качества жизни. Отмечено достоверное улучшение КЖ у пациентов с достигнутым в результате терапии уровнем ДАД <85 мм рт. ст. и <80 мм рт.ст., по сравнению с груп-

пой, где уровень диастолического АД был более 90 мм рт.ст. Полученные данные свидетельствуют о том, что именно достижение целевого уровня АД сопровождается улучшением показателей КЖ [15].

Артериальная гипертензия является распространенным заболеванием у пациентов старше 60 лет. Многие врачи негативно относятся к постоянной гипотензивной терапии у пожилых пациентов, мотивируя это частым развитием побочных эффектов, ухудшением самочувствия, что делает более актуальным исследование КЖ в этой группе больных с АГ.

Данные исследования Syst-Eur у пожилых больных с изолированной систолической артериальной гипертензией, в котором также использовалась оценка когнитивной функции по методике MMSE (Mini Mental State Examination), свидетельствуют о более высоких показателях в группе пациентов, принимавших гипотензивные препараты, что можно объяснить отсутствием у них клинических проявлений деменции.

Более детальному изучению показателей КЖ у пожилых больных, их динамики и прогностического значения на фоне постоянной терапии посвящено исследование SCOPE, в которое включены пациенты 70-89 лет с мягкой артериальной гипертензией. Одной из целей исследования является оценка когнитивной функции пожилых пациентов на фоне лечения АГ. Обоснованием для проведения этого исследования, также явились данные о том, что высокое АД является фактором риска развития сосудистой деменции и болезни Альцгеймера. Результаты пока не опубликованы.

Еще одно контролируемое исследование, опубликованное в 1998 г., показало, что некоторые показатели КЖ имеют прогностическое значение. Целью исследования явилось выявление зависимости изменения показателей КЖ у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, и развития у них инсультов и других сердечно-сосудистых осложнений (средняя продолжительность наблюдения составила 6,6 лет). В программу наблюдения было включено 412 человек, страдающих артериальной гипертензией и присутствием одного или более факторов риска, таких как гиперхолестеринемия, курение и сахарный диабет. Показатели КЖ оценивались при помощи опросника - Minor Symptoms Evaluation Profile (MSEP). За период наблюдения у 64 больных произошли сердечно-сосудистые осложнения, у 37 - инсульты. При анализе данных были выявлены достоверно более низкие показатели таких составляющих КЖ, как энергичность ($p=0,0001$) и чувство жизненной удовлетворенности ($p=0,003$) у пациентов с развившимися осложнениями по сравнению с больными, у которых они не выявлялись [16].

Однако оценка КЖ, проводимая в рамках клинических исследований, имеет ряд особенностей, что может повлиять на объективность полученных результатов:

- контролируемый дизайн,
- ограничения, связанные с критериями включения/исключения пациентов,
- жесткий контроль комплаентности,
- количество визитов к врачу, предусмотренное протоколом,
- использование плацебо,
- специфика государства, в котором проводится исследование,
- неадекватный, чаще короткий период наблюдения,
- участие опытных врачей-исследователей в программе, в специально организованном для этого центре,
- сравнительно небольшой размер выборки.

Указанные особенности могут говорить о несоответствии некоторых данных, полученных в клинических исследованиях, в том числе и по оценке КЖ реальной клинической практике.

В клинической практике пациент и врач могут никого не осведомлять о наличии побочных эффектов и других факторов, которые могли повлиять на КЖ или стать причиной отмены препарата, тем более что мнение врача и пациента могут в этом случае различаться. Так, в 1992 г. был проведен анализ влияния назначения постоянной гипотензивной терапии на качество жизни больных с гипертонической болезнью [17]. В исследовании приняли участие 75 больных, их лечащие врачи и родственники пациентов. Все они заполняли опросники по КЖ. Все врачи однозначно заявили, что КЖ их пациентов улучшилось. Когда были проанализированы результаты опроса больных, выяснилось, что только 48% чувствуют себя лучше, 8% хуже и 44% не отметили каких-либо изменений в своем состоянии. Оцен-

ка КЖ, сделанная их родственниками, отличалась как от точки зрения врачей, так и от мнения больных: 99% родственников ответили, что состояние их близких ухудшилось, 33% - отмечали забывчивость, 45% - раздражительность, 46% - депрессию, 55% - ипохондрию. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что нередко информация о состоянии больного, опирающаяся только на точку зрения врача, обобщающего данные лабораторно-инструментальных исследований, собственное мнение, оказывается недостаточной для создания полной картины болезни.

Возможно, причиной отказа от лечения вообще могут служить и некоторые нефармакологические аспекты — изменение образа жизни, которые могут приносить определенные неудобства, например рекомендуемые всем больным с гипертонией снижение калорийности пищи, снижение потребления соли, увеличение физической активности.

Указанные особенности могут свидетельствовать о несоответствии некоторых данных, в том числе и по оценке КЖ в реальной клинической практике и более широкому внедрению понятия КЖ и необходимости проведения подобных исследований в практическом здравоохранении.

Abstract

Most of diseases affect the physical status of the patients, the behavioral psychology, emotional reactions and can change their place and role in social life. The physicians mostly deal with the results of physical, laboratory and instrumental investigations of patient more often, than with information about psychological and social problems associated with the disease. Quality of life is one of the new value parameters of health care efficacy.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Quality of life group. What is it Quality of life? Wld. Hth. Forum.-1996. V.1.-P.29
2. World Health Organization. Measurement of level of health: Report of study group // WHO Technical Report Series.- 1957. P.137
3. Bullinger M. et al. Translating health study questionnaires and evaluating them: the Quality of life a project approach. International of Quality of life assessment // Clin. Epidemiol. —1998.- V.51.-P 913-923.
4. Bowling A., Bond M., Jenkinson C., Lamping D.L. Short Form 36 (SF-36) Health Survey questionnaire: which normative data should be used? Comparisons between the norms provided by the Omnibus Survey in Britain, the Health Survey for England and Oxford Healthy Life Survey.// Journal of Public Health Medicine- 1999- Vol. 21, № 3.-P. 255-70.
5. Beusterien K.M., Steinwald B., Ware J.E. Jr. Usefulness of the SF-36 Health Survey in measuring health outcomes in the depressed elderly// Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology-1996 Jan.- Vol.9- №1.-P.13-21.
6. Gabriel S.E., Kneeland T.S., Melton L.J. Health-related quality of life in economic evaluations for osteoporosis: worse values should we use? // Medical Decision Making — 1999 Apr-Jun.- Vol. №19.- P. 141-8.
7. Е.А. Максимкина, Е.Е. Лоскутова, В.В. Дорофеева «Конкурентоспособность фармацевтической организации в условиях рынка», Москва, 1999, 198-199
8. Norman M. et al. «Clinical Hypertension» 7th ed. Chap.5, 149-150.
9. «The economics of hypertension control: some basic issues» J. of Human Hypertens 1992; 6:417-420 Modified from Maynard
10. J.Hosie and I. Wiklund. Managing hypertension in general practice: can we do better? J. of Human Hypertension-1995, 9, S15-S18.
11. Isabelle Cote, Jean-Pierre Gregorie and Jocelyne Moisan, Health-Related Quality-of-Life measurement in Hypertension. A Review of randomized controlled drug trials / Pharmacoeconomics 2000 Now, 18 (5) 435-450.
12. Plaisted C.L., Lin P.H. et al. The effect of dietary patterns on quality of life: A substudy of Dietary Approaches to Stop Hypertension trial // J-AM-DIET-ASSOC- 1999,- Vol. 99, № 8 Suppl.- P. 84-89.
13. Levis C.E., Grandits A., Flack J., McDonald R., Elmer P.J. Efficacy and tolerance of antihypertensive treatment in men and women with stage 1 diastolic hypertension. Results of the Treatment of Mild Hypertension Study. // Archives of Internal Medicine- 1996 Feb 26, Vol. 156, № 4, P- 377-85.
14. Grimm R.H. Jr., Grands G.A., Cutler J.A., Stewart A.L. et al., Relationships of quality of life measures to long-term lifestyle and drug treatment in the Treatment of Mild Hypertension Study // Archives of internal Medicine- 1997 Mar. 24, Vol-157, № 6, p-638-48.
15. Wiklund I., Halling K., Ryden-Bergsten T., Fletcher A., Does lowering the blood pressure improves the mood? Quality of life results from the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study.// Blood Pressure —1997 Nov.-Vol. 6, № 6.- P. 357-64.
16. Agevall S, Wilkstrand J, Fagdeberg B. Stroke was predicted by dimensions of quality of life in treated hypertensive men. Stroke 1998, Nov; 29 (11): 2329-33
17. Jachuck S J, Briely H, Jachuck S et al. « The effect of hypotensive drugs on the quality of life» J R Coll. Gen Pract 1982, 32: 103-105.

Дидактические и этические аспекты проведения исследований на биомоделях и на лабораторных животных

О.П. Большаков, Н.Г. Незнанов, Р.В. Бабаханян
СПбГМУ имени акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Выполнение медико-биологических исследований фармакологических препаратов, испытание медицинских инструментов, приборов и аппаратов, новых инвазивных (хирургических) способов лечения больных требует обязательного предварительного определения их безопасности для человека путем организации доклинических испытаний и тестирования. Наиболее часто доклиническое тестирование осуществляется в опытах на лабораторных животных. Вместе с тем, некоторые виды доклинических исследований, в частности разработку и обоснование новых способов оперативных вмешательств, приходится моделировать и выполнять на трупах людей, органокомплексах и отдельных органах (анатомических препаратах). Эти виды биомедицинских исследований направлены прежде всего на расширение научной базы данных о норме и патологии развития человека, а также на оценку безопасности, эффективности или полезности медицинского продукта, процедуры или воздействия. Следует также принять во внимание учебные задачи медицинских вузов и специальных средних учебных заведений (медицинских училищ), где учебными планами и программами предусмотрена обязательная учебная практика, направленная на освоение практических навыков, инвазивных медицинских процедур, неотложных хирургических операций, необходимых при оказании помощи, особенно в экстремальных ситуациях. Овладение этими приемами может быть обеспечено только при условии организации систематической работы студентов и учащихся на трупах людей, а также выполнения учебных и экспериментальных операций на крупных лабораторных животных. К сожалению, в настоящее время, данные задачи учебного процесса не имеют альтернативного решения. Кроме того, с точки зрения осуществления главной задачи образовательного учреждения медицинского профиля — подготовки квалифицированных специалистов, владеющих основными мануальными навыками, инвазивными манипуляциями и хирургическими приемами для оказания неотложной медицинской помощи — выполнение обучающимися предусмотренного программами практикума на трупах людей и на лабораторных животных следует рассматривать как способ тестирования учащегося на предмет его подготовленности к самостоятельной практической работе в клинических условиях. Такие занятия не могут быть заменены ни изучением компьютерных моделей, ни работой на муляжах и специальных тренажерах, которые являются весьма ценными, но все-таки вспомогательными средствами обучения. Только систе-

матическая работа на реальных биологических объектах может обеспечить будущим врачам детальное знание структуры человеческого тела во всем многообразии возрастной, индивидуальной и половой изменчивости, свободное владение техникой разъединения и соединения тканей, остановки кровотечения, управления дыханием и другими функциями организма. Знания возникают из опыта и основываются на наблюдениях.

Вместе с тем, признавая необходимость использования трупного материала и лабораторных животных для образовательного процесса и научно-исследовательской работы, следует руководствоваться определенными требованиями и соблюдать условия, в наиболее общей форме изложенные в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000).

К числу основных положений, вытекающих из содержания этого документа, могут быть отнесены следующие:

- при проведении медико-биологических исследований или при решении учебно-методических задач с использованием биологических объектов (трупов или органов людей) и лабораторных животных должны строго соблюдаться правовые и этические нормы;
 - эксперимент должен быть спланирован на основе углубленного изучения проблемы по данным литературы;
 - эксперимент должен быть тщательно обоснован и направлен на получение результатов, не достижимых другими методами;
 - при проведении экспериментов на животных должны быть приняты меры, позволяющие избежать излишних физических страданий или повреждений;
 - эксперимент должен осуществляться квалифицированными специалистами, а обучение проводится под руководством квалифицированных преподавателей; на всех этапах научно-исследовательской или учебной работы должен быть обеспечен максимальный уровень внимания и мастерства как организаторами, так и всеми участниками процесса;
 - должны соблюдаться меры предосторожности, обеспечивающие безопасность персонала и исключающие возможное отрицательное влияние на окружающую среду.
- Как видно из изложенного, в перечисленных положениях тесно сочетаются, с одной стороны, требования обеспечения высокого качества учебного и научного процессов, с другой - необходимость соблюдения этических норм и гуманного отношения к объектам изучения. От-

ветственность за соблюдение этих принципов полностью несет руководитель (организатор) соответствующего вида деятельности, а контроль осуществляется Этическим комитетом учебного или научного учреждения.

За последние годы как в нашей стране, так и на международном уровне появились новые законы и постановления, являющиеся правовой основой для выполнения научно-исследовательских работ и осуществления учебного процесса с использованием биологического материала и экспериментальных животных («Закон о погребении и похоронном деле», 1995 г.; «Семейный кодекс РФ», 1995 г.; «Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан», 1993 г.; «Закон РФ о трансплантации органов и (или) тканей человека», 1992; Хельсинкская декларация, 2000 г.; Директивы Европейского сообщества 86/609 ЕЕС и др.). Несмотря на это, законодательная регламентация использования биологических материалов для клинических, научных и учебных целей не полностью устраняет имеющиеся противоречия. Так, например, как считает В.Л. Попов (1999, 2000), изложенная в ст. 9 закона РФ «О трансплантации органов и (или) тканей» (1992) «презумпция согласия» является односторонней, обеспечивает интересы, главным образом, государственных учреждений (хотя и во имя больных людей), не полностью учитывает права личности, злоупотребляет сложным психологическим состоянием, в котором находятся близкие умершего в ближайшие часы и дни после смерти. Следует согласиться с мнением С.Г. Стеценко (2000), что правовые, морально-этические и общемедицинские аспекты изъятия биологического материала и его использования для клинических, научных и учебных целей требуют дальнейшей разработки с последующими предложениями по усовершенствованию законодательства.

Вместе с тем, необходимо учесть, что многие инструкции, приказы и положения, действовавшие на территории бывшего Советского Союза, в известной мере устарели и требуют приведения в соответствие с современными требованиями.

В данной работе сделана попытка представить основные положения, которые могли бы служить рекомендациями при планировании и проведении учебных занятий и научных экспериментов, а также при экспертной оценке этих видов деятельности Этическим комитетом.

Медико-биологические исследования и учебные занятия с использованием трупов людей, органокомплексов и отдельных органов человека

Критерии необходимости использования биологического материала для учебных и научных целей:

- отсутствие адекватных замещающих способов изучения предусмотренных учебной программой вопросов строения (анатомии) тела человека во всем многообразии половой, возрастной и индивидуальной изменчивости;
- невозможность обучить другими способами обращению с реальными биологическими тканями, визуальной и тактильной верификации органов и тканей, являющихся объектом врачебного воздействия;
- определение степени овладения учащимся практическими навыками

- (тестирования) в условиях моделируемой на биологическом объекте,
- ситуации без риска нанесения вреда живому человеку;

- разработка и анатомическое обоснование новых оперативных доступов и приемов как одного из обязательных этапов доклинического испытания хирургического способа лечения;

- изучение морфологических изменений в организме человека, вызванных патологическим процессом, травмой или другими причинами.

Правовая основа. Согласно разъяснению Федерального управления медико-биологических и экстремальных проблем при МЗ РФ, вопрос обеспечения учебного процесса трупным материалом может быть решен местными административными органами здравоохранения на основании Законов РФ «О погребении и похоронном деле» и «О браке и семье» путем заключения договоров с соответствующим патологоанатомическим бюро или лечебно-профилактическими учреждениями, имеющими в своем составе морги (патологоанатомические отделения). Аналогичные договоры могут быть заключены с администрацией домов престарелых или интернатов, состоящих в ведении Департамента социальной защиты населения. При этом может быть разрешена передача невостребованных трупов, т.е. тел умерших, у которых отсутствуют супруг(а), близкие родственники, иные родственники либо законные представители, или при невозможности осуществления ими погребения, а также при отсутствии иных лиц, взявших на себя обязанность осуществить погребение (ст. 12 «Закона РФ о погребении и похоронном деле»).

Условия и порядок изъятия биологических объектов (органов, тканей) как у доноров, так и у трупов определены в законе РФ «О трансплантации органов и (или) тканей человека» (1992), который опирается на основные достижения современной науки. Важнейшим моментом при изъятии органов или тканей у трупа является положение о презумпции согласия на их забор. В Законе (ст. 8-9) указывается: «Изъятие органов и (или) тканей у трупа не допускается, если учреждение здравоохранения на момент изъятия поставлено в известность о том, что при жизни данное лицо либо его близкий родственник или законный представитель заявили о своем несогласии изъятия его органов и (или) тканей после смерти для трансплантации реципиенту».

Следует подчеркнуть, что операция посмертного изъятия органов и тканей для клинических, учебных или научных целей не должна препятствовать диагностике при последующей патологоанатомической или судебно-медицинской экспертизе трупа или приводить к обезображиванию трупа (Приказ МЗ РФ № 407 от 10.12.96). В соответствии с этим приказом изъятие органов, тканей и частей трупа, в том числе с повреждениями и другими особенностями, для научных и учебно-педагогических целей допускается только после окончания секционного исследования.

Образовательное (научно-исследовательское) учреждение, получающее в соответствии с договором биологический материал, гарантирует выполнение следующих обязательств:

1. Оформление в органах ЗАГС гербовых свидетельств о смерти на основании выданных в ЛПУ врачебных свидетельств о смерти и имеющегося документа, удостоверяющего личность умершего.

2. Обеспечение кремации трупов после использования в учебном процессе или научной работе (через специализированное производственно-бытовое государственное предприятие).

3. Беспрепятственную выдачу переданного тела умершего родственникам, появившимся в результате длительного розыска, или в тех случаях, когда близкие изменили свое первоначальное решение об отказе от погребения.

Этические принципы. Трупный материал может быть использован исключительно для обеспечения учебного процесса или в научных целях.

В законе РФ «О погребении и похоронном деле» (1993) говорится об уважении к волеизъявлению человека, о достойном отношении к его телу после смерти. В частности, в ст. 5 указано: «Действия по достойному отношению к телу умершего должны осуществляться в полном соответствии с волеизъявлением умершего, если не возникли обстоятельства, при которых исполнение волеизъявления умершего невозможно, либо не установлено законодательством Российской Федерации».

В соответствии со сказанным, выполнение любых видов работы на биологическом материале ведется под руководством (наблюдением) квалифицированного специалиста (преподавателя, научного сотрудника, руководителя научного исследования).

Учащиеся и обслуживающий персонал (санитары, препараты, лаборанты и др.), допускаемые к работе на трупном материале, должны быть проинструктированы о необходимости уважительного отношения к останкам человека, а также о соблюдении правил санитарной и производственной безопасности.

При проведении научных исследований и учебной работы применяется метод кодирования, исключающий персонификацию объекта исследования. При необходимости сохранения материала в течение продолжительного времени бальзамирование (консервация) должно осуществляться специально подготовленным персоналом. Хранение трупов и биологических образцов производится в особых помещениях, оснащенных необходимым оборудованием. Посещение хранилищ посторонними лицами категорически воспрещается. Фотографирование помещений и производственных процессов не разрешается.

Кремация (погребение) трупов, органов, образцов тканей после их использования для учебного процесса или научно-исследовательской работы производится с соблюдением действующего законодательства, санитарных требований и этических норм.

Ответственность за неукоснительное соблюдение всех положений, предусмотренных договором о безвозмездной передаче невостребованных трупов для использования в учебных и научных целях, несет руководитель соответствующего учебного или научного подразделения (заведующий кафедрой, руководитель отдела, лаборатории).

Медико-биологические исследования и учебные занятия с использованием лабораторных животных

Критерии необходимости использования лабораторных животных для учебных и научных целей:

- обучение технике неотложных оперативных вмешательств, овладение навыками и умениями, необходимыми для последующей работы в клинике, приобретение которых не может быть обеспечено другими способами;
- обучение технике интубации, управляемого дыхания и наркоза, осуществимое только на живом объекте;
- обучение способам остановки кровотечения, разъединению и соединению живых тканей, обладающих естественной сократимостью, эластичностью, смещаемостью (подвижностью) и регенераторной способностью, что не может быть воспроизведено другими способами или на иных объектах;
- обучение хирургическим операциям и инвазивным манипуляциям в условиях, максимально приближенных к реальности при одновременном исключении фактора риска для жизни и здоровья человека при отсутствии адекватных замещающих способов;
- выполнение фундаментальных научных исследований, требующих экспериментального подтверждения, проведение экспериментального этапа доклинических испытаний, направленных на получение результатов, не достижимых другими средствами (разработка новых или улучшение существующих способов лечения, разработка технологии или получение знаний для разработки нового эффективного способа лечения, диагностики или выяснения этиопатогенеза заболевания и т.п.).

Правовая основа. Современная медицина не исключает риска диагностических, лечебных и профилактических процедур, особенно в ходе медико-биологических исследований (Хельсинкская декларация, Преамбула). Получению новых достижений в науке и медицине во многом способствует использование животных в качестве объекта исследования и обучения специалистов, поскольку альтернативные модели экспериментов (без использования животных) не могут полностью имитировать сложный организм человека. «Правилами проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации» (утверждены Минздравом РФ и введены в действие с 1 января 1999 г.) предусмотрено проведение экспериментов на животных при условии обоснования цели исследования, определения вида и числа животных, необходимых для решения поставленных задач. Порядок работы и все виды использования экспериментальных животных в медико-биологической практике — для научного эксперимента, в целях учебного процесса, биологического тестирования и т.п. — регламентированы Приложением к приказу министра здравоохранения СССР № 755 от 12.08.1977.

Вместе с тем, необходимо принять во внимание положения Хельсинкской декларации и рекомендации, содержащиеся в Директивах Европейского сообщества (86/609 ЕС), и продолжать усилия, направленные на поиск и разработку альтернативных моделей, дополни-

тельных подходов, а также на усовершенствование исследований на животных.

Этические принципы.

- Учреждения могут проводить работу на животных при соблюдении следующих условий: а) наличия вивария (экспериментально-биологической клиники), оборудованного в соответствии с санитарными требованиями № 1045-73 от 06.04.73; б) наличия экспериментальной операционной (лаборатории) с соответствующим оборудованием; в) наличия штата сотрудников, обеспечивающих уход за животными.

- Условия содержания животного в виварии (клинике) должны обеспечивать для него нормальный биологический фон и полностью соответствовать требованиям СНИП.

- При планировании учебных занятий или научных экспериментов должны быть обоснованы вид используемых животных и необходимое для получения достоверных результатов количество.

- Все процедуры на животном, которые могут вызвать у него боль или иного рода мучительное состояние, проводятся при достаточном обезболивании (под местной анестезией или под наркозом), кроме случаев, оговоренных в Приложении 3 к приказу № 755 от 10.08.77 МЗ СССР.

- Запрещается использование животного для болезненных процедур более чем один раз, кроме животных, используемых для контрольных экспериментов в хронической серии.

- При проведении экспериментов и других процедур в условиях повышенного риска для жизни животных или при выполнении работ на животных малоопытными лицами (например, студентами) строго обязательно присутствие лица, ответственного за исполнение процедуры, контролирующего адекватность обезбоживания и состояние животного.

- В послеоперационном периоде животное должно получать квалифицированный уход и адекватное обезбоживание.

- По завершении учебных или научных манипуляций на животном, приводящих к нарушению его физиологических функций и жизнеспособности, животное должно быть своевременно умерщвлено с соблюдением всех требований гуманности.

- Эвтаназия, т.е. гуманное умерщвление животного, производится ответственным лицом или под его непосредственным наблюдением.

- Оптимальным и универсальным методом умерщвления животных является передозировка наркоза — введение анестетика в летальной дозе (дозировка для наркоза × 3). Иные возможные способы эвтаназии мелких и крупных животных приведены в Приложении 4 к приказу № 755 МЗ СССР.

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что эксперименты не могут проводиться с использованием животных, если существуют другие замещающие способы получения соответствующих результатов. Основными принципами, введенными Расселом и Берчем (Russel & Burch):

- а) reduction — максимальное возможное уменьшение числа животных, используемых для осуществления необходимых учебных или научных целей,

- б) refinement — улучшение, совершенствование экспериментальных методик для снижения (исключения) отрицательных (болевых, стрессирующих и др.) влияний на животное,

- в) replacement — устранение животных из экспериментальной или учебной работы, если есть возможность получить аналогичные результаты альтернативными методами.

Abstract

The performance of biomedical researches of pharmacological preparations and medical tools and devices for treatment of the patients requires obligatory preliminary definition of their safety for the man by organization preclinical testing. Most frequently the preclinical testing is carried out in experiences on laboratory animals. At the same time, it is necessary to simulate and to carry out some kinds of preclinical researches, in particular development and substantiation of new ways in surgery, on corpses of the people, organs and separate bodies (anatomic preparations). These kinds of biomedical researches are directed first of all on expansion of a scientific database about norm and pathology of the man, and also on an estimation of safety, efficiency or utility of a medical product, procedure or influence. It is necessary also to take into account educational tasks of medical institutions and medical schools, where the educational plans and programs stipulate obligatory educational practice directed on development of practical skills. It could be supplied with organization of regular work of the students and people, learning on corpses, and also performance of educational and experimental operations on large laboratory animals. Unfortunately, these tasks of biomedical educational process have no alternative decision.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хельсинкская декларация, 2000.
2. Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации (утверждены МЗ РФ 29.12.98). ОСТ 42-511-99.
3. Приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.77 «О мерах по дальнейшему совершенствованию форм работы с использованием экспериментальных животных».
4. Приказ МЗ РФ № 407 от 10.12.96 «О введении в практику правил производства судебно-медицинских экспертиз».
5. Закон РФ о погребении и похоронном деле. 08.12.95. Приложение 2, ст. 12.
6. Закон РФ о трансплантации органов и (или) тканей человека, 1992.
7. Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан, 1993.
8. Консервирование трупов и отдельных органов в учебных целях. Методические рекомендации (утверждены МЗ СССР) / Под ред. Г.В. Ковешникова, М.Г. Привеса, М.Р. Сапина и др. М., 1948. - 15 с.
9. Рекомендации комитетам по этике, проводящим экспертизу биомедицинских исследований. ВОЗ, 2000.
10. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / Под ред. Ю.Б. Белоусова. М.: Изд. Общ-ва клинических исследователей, 2000. - 577 с.
11. Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев) 06.04.73.
12. Постановление Совмина СССР № 630 от 10 авг. 1972 г. (о передаче трупного материала и «безродных» трупов из лечебных учреждений институтам для учебных целей).
13. Приказ МЗ СССР № 318 от 31 марта 1981 г. (о предоставлении права больницам, психоневрологическим интернатам, домам хроников, инвалидов и престарелых передавать трупы, не востребованные в течение 72 часов после смерти, институтам для учебных и научных целей).
14. Попов В.Л., Бабаханиян Р.В., Заславский Г.И. Курс лекций по судебной медицине. СПб., 1999. - 399 с.
15. Попов В.Л., Заславский Г.И., Бабаханиян Р.В. Профессиональные нарушения медицинских работников и ответственность за них. СПб., 2000. - 52 с.
16. Стеценко С.Г. Трансплантация органов и тканей человека. СПб., 2000. - 22 с.

Оценка фармакоэкономической эффективности аторвастатина (липримара) при вторичной профилактике ИБС

Ю.Б.Белоусов, Н.А.Грацианский, А.А.Бекетов

В обзоре рассмотрены фармакоэкономические аспекты применения гиполипидемического препарата аторвастатина (Липримар, Pfizer International Inc.). Проведено сравнение липримара и других оригинальных статинов во вторичной профилактике ИБС. Выделены целевые группы, применение липримара в которых даст наибольший эффект. Липримар показывает большую стоимостную эффективность по сравнению с оригинальными статинами, обеспечивая более быструю и надежную коррекцию дислипидемических нарушений у больных с ИБС. Липримар эффективен во вторичной профилактике ИБС, он снижает смертность, частоту острых коронарных событий, оперативных вмешательств и улучшает качество оказываемой медицинской помощи больным с ИБС, приближая ее к современным стандартам.

Методы. Проведен расширенный информационный поиск в биомедицинских базах данных Medline, Embase, RxList, Cochrane Collaboration, «Российская медицина», списках литературы оригинальных обзоров и статей. Производился анализ реферативных данных. Отбирались публикации, содержащие информацию о клинических исследованиях, обзоры о применении гиполипидемических средств. Анализировались сведения, предоставленные производителями лекарственных средств, официальные документы Министерства здравоохранения РФ. При подборе ценовых параметров использованы следующие источники: информационный бюллетень «Медицина (медицинские препараты, оборудование, услуги)» агентства «Мобиле», «Фармацевтический бюллетень», «Тарифы на медицинские услуги, предоставляемые взрослому населению в соответствии с Московской городской программой обязательного медицинского страхования», базы данных компании DATA-VISION, Комитета по статистике РФ. В приведенных расчетах учитывались прямые медицинские затраты на терапию острых коронарных событий, оперативных вмешательств и гиполипидемическую терапию.

Некоторые сведения об эпидемиологии и экономических аспектах ИБС в России. Атеросклероз - одна из основных причин заболеваемости и смертности в промышленно развитых странах, ежегодно отнимает больше жизней, чем все формы рака вместе взятые. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является самым распространенным и серьезным последствием данного заболевания.

Среди всех причин смертности населения в Российской Федерации в 1999 г. (2,14 млн. умерших) болезни системы кровообращения составили 55,4% (1,18 млн.

умерших), в их числе: ишемическая болезнь сердца - 46,9% (556,7 тыс. умерших). Таким образом, в половине случаев причиной смерти в РФ являются болезни системы кровообращения, а в их структуре около половины составляет ИБС (табл. 1) [1].

Смерть в трудоспособном возрасте ведет к потере ВВП за оставшийся период трудоспособности. Смертность населения от ИБС в наиболее трудоспособных возрастных группах составляет: в группе 35-39 лет - 45,7 на 100 тыс. населения, причем среди мужчин она в 6 раз выше, чем у женщин (78,8 и 13,0 соответственно), в группе 40-44 лет при среднем значении 95,1 на 100 тыс. у мужчин она также выше, чем у женщин, в 6 раз (166,3 и 26,9 соответственно), в группе 45-49 лет среднее значение показателя составляет 171,0 на 100 тыс. и выше у мужского населения в 5,7 раз (299,9 и 52,6 соответственно). Средний ВВП по России составляет 1500 долл. в год на душу населения, что приводит к недополученному ВВП в 6 млн. долл. на 100 000 населения [26].

ИБС является причиной более 6% госпитализаций - более 1,4 млн. по данным за 1999г. - и временной потери трудоспособности в 2,3 млн. дней. Часть пациентов имеет ту или иную степень инвалидности. После установления диагноза пациенты должны получать терапию, во время обострения требуют срочной госпитализации и реабилитации. Более 2,2 млн. человек находится под постоянным диспансерным наблюдением. Все это существенно увеличивает нагрузку на Фонды государственного социального и обязательного медицинского страхования. Расходы, связанные с ИБС, ложатся тяжелым бременем на систему здравоохранения, социального обеспечения, пациентов и их родственников.

Таблица 1.

Причины смертности населения Российской Федерации за 1999 г. [1]

	Абсолютное число умерших	Процент к итогу	На 100 000 населения
Все причины	2 144 316	100	1477,1
В том числе: болезни системы кровообращения	1187835	55,4	818,2
Смертность населения РФ от болезней системы кровообращения: результирующие показатели за 1999 г. [1]			
Болезни системы кровообращения	1 187 835	100	818,2
В том числе: острая ревматическая лихорадка, хронические ревматические болезни сердца	8739	0,7	6,0
болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	27 414	2,3	18,9
Ишемическая болезнь сердца	556 752	46,9	383,5
В том числе:			
острый инфаркт миокарда, повторный инфаркт миокарда	61 471	5,2	42,3
Цереброваскулярные болезни	446 634	37,6	307,7

Факторы риска и подходы к профилактике ИБС. Успешная профилактика ИБС способна изменить структуру расходов на лечение, в частности за счет уменьшения госпитальных расходов, и снизить полную стоимость заболевания.

К основным факторам риска ИБС относят гипертонию, курение, дислипидемию, наличие преждевременной ИБС у родственников первого поколения, сахарный диабет. При наличии нескольких факторов их воздействие синергично. Один из главных факторов риска ИБС - дислипидемия. Как уже хорошо известно, имеется тесная прямая зависимость между уровнем холестерина и ХС ЛПНП (холестерин липопротеинов низкой плотности) в сыворотке крови и смертностью от ИБС [21, 22] (рис. 1).

Устранение гипертонии и курения возможно при помощи медикаментозных средств и изменения образа жизни. Изменение образа жизни занимает важное место и в системе мер, направленных на коррекцию дислипидемии. Однако во вторичной профилактике ос-

Рисунок 1.
Зависимость смертности от уровня холестерина [2].

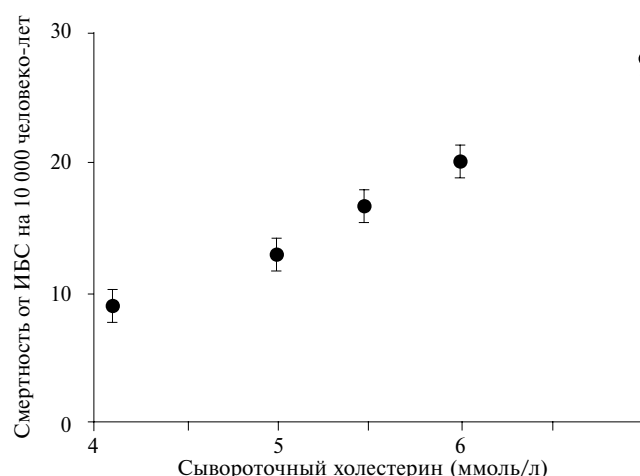


Таблица 2а.

Рекомендации NCEP (III доклад по лечению взрослых) по первичной и вторичной профилактике ИБС [3]

Категория риска	Целевой уровень ХС ЛПНП	Необходимый уровень ЛПНП для начала немедикаментозного лечения	Уровень ЛПНП, подразумевающий начало лекарственной терапии
ИБС или эквиваленты риска ИБС (10-летний риск >20%)	<100 мг/дл***	≥100 мг/дл	≥130 мг/дл (100-129 мг/дл: выбор лекарственных препаратов)*
2+ факторы риска (10-летний риск ≤20%)	<130 мг/дл	≥130 мг/дл	10-летний риск 10% - 20%: ≥130 мг/дл 10-летний риск <10%: ≥160 мг/дл
0 или 1 фактор риска**	<160 мг/дл	≥160 мг/дл	≥190 мг/дл (160-189 мг/дл: выбор ЛПНП-снижающих препаратов)

Примечание:

*Некоторые авторы рекомендуют использовать ЛПНП-снижающие препараты у этой категории, если уровень ЛПНП не может быть снижен менее 100 мг/дл с помощью немедикаментозных методов

**Почти все люди с 0-1 фактором риска имеют 10-летний риск менее 10%, поэтому нет необходимости оценки 10-летнего риска у этой группы пациентов.

*** Приведены величины в мг/дл, т.к. документ разработан в США. В России, также как и в странах Европы концентрацию липидов в крови выражают в ммоль/л (для перевода в ммоль/л следует величину в мг/дл разделить на 38,7 (для холестерина) или на 87,5 (для триглицеридов)).

Рекомендации Европейских обществ по первичной и вторичной профилактике ИБС [29]

Тип профилактики	Целевые урени	
	Общий ХС	ХС ЛПНП
При ИБС (вторичная профилактика)	< 5,0 ммоль/л (<190 мг/дл)	< 3,0 ммоль/л (<115 мг/дл)
Первичная профилактика		

новную роль играет применение гиполипидемических (липидмодулирующих) средств.

В 1988 г. Национальный институт здоровья США (NIH – National Institute of Health) принял программу Национальную образовательную программу по холестерину (NCEP – National Cholesterol Education Program), в рамках которой была предпринята попытка введения стандартов диагностики и лечения гипер(дис)липидемии. Были предложены рекомендации по контролю холестерина, установлению пороговых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), при которых должно начинаться диетическое или медикаментозное вмешательство, целевых уровней этого показателя, достижение которых должно способствовать снижению риска осложнений имеющейся или будущей ИБС. Эти рекомендации пересматривались в 1993, 1997 и в 2001 гг. В табл. 2а представлены методические рекомендации NCEP АТР III по первичной и вторичной профилактике ИБС при помощи лекарственных препаратов [25]. В 1998 г. аналогичные рекомендации созданы Европейским кардиологическим обществом совместно с рядом других континентальных медицинских обществ.

В РФ еще не достигнут консенсус об уровне ХС ЛПНП, к которому следует стремиться при проведении вторичной и первичной профилактики атеросклеротических заболеваний, поэтому пока в качестве некоторого ориентира целесообразно использовать целевые уровни, предложенные NCEP в 3-м докладе по лечению взрослых (табл. 2а) и Европейскими рекомендациями 1998 г. (табл. 2б).

Статины как основные гиполипидемические средства. В настоящее время наиболее эффективными гиполипидемическими препаратами являются ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (статины): аторвастатин (ли-

питор, липримар), ловастатин (мевакор), правастатин (липостат), симвастатин (зокор), флувастатин (лескол).

Данные (в основном экспериментального характера), накопленные к настоящему времени, указывают, что статинам свойственны так называемые «нелипидные», или «плеотропные» эффекты, способные оказать положительное влияние на различные звенья патогенеза атеросклероза. Имеются сообщения об улучшении на фоне приема ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы функции эндотелия, уменьшении концентрации противовоспалительных цитокинов и С-реактивного белка, снижении количества макрофагов и секреции ими металлопротеиназ и тканевого фактора, подавлении накопления эфиров холестерина в макрофагах и образования пенистых клеток, влиянии на пролиферацию гладкомышечных клеток (которое оказалось разнонаправленным у разных статинов), влиянии на тромбообразование через снижение активности ингибитора тканевого активатора плазминогена и размера области тромба [4].

Распространенность применения статинов в России. По данным таможенной статистики за первое полугодие 2001 г. в РФ было ввезено около 83 000 упаковок статинов [28]. Соответственно, по наиболее оптимистичным оценкам, только 14 тыс. человек получают терапию статинами, тогда как только вторичную профилактику статинами должны получать не менее 1 млн. человек.

Сравнительная стоимость терапии статинами. В РФ в 2000 г. наибольшим был объем продаж симвастатина [28]. В США аторвастатин (объемы продаж которого в 2001 г. превысили 2 млрд. долл.) вытеснил симвастатин с позиции лидера продаж в группе статинов [5]. Основная причина этому – впечатляющее действие препарата на уровни липидов крови: аторвастатин не только снижает холестерин, но и липопротеины низкой плотности (ЛПНП) в большей степени, чем любой из разрешенных к применению статинов, но и значительно снижает уровень триглицеридов (ТГ), причем эти эффекты сопровождаются некоторым повышением холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Благодаря высокой гиполипидемической активности аторвастатина при его применении быстрее и у большей доли пациентов, чем при использовании других статинов, достигаются целевые уровни ЛПНП. По

Стоимость терапии и снижения ХС ЛПНП (на процент снижения показателя) [6]

Доза, мг/сут				Уровень снижения			Стоимость 1 года терапии US\$			Стоимость снижения US\$ на 1% снижения ЛПНП в год		
Аторвастатин	Симвастатин	Ловастатин	Всего	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	Триглицериды	Липримар	ЗОКОР	МЕВАКОР	Липримар	ЗОКОР	МЕВАКОР
10	20	-22%	-27%	4-8%	-10-15%		207	327,6		7,66	14,89	10
20	40	-27%	-34%	4-8%	-10-20%	356,4	414	655,2	10,48	12,18	24,27	20
40	80	-32%	-41%	4-8%	-15-25%	712,8	828	1310,4	17,39	20,20	40,95	40
80		-37%	-48%	4-8%	-20-30%	1425,6	1656		29,70	34,50		80
		-42%	-55%	4-8%	-25-35%	2851,2			51,84			

данным некоторых исследований, аторвастатин позволяет достичь необходимого снижения почти в 90% случаев, тогда как этот показатель для симвастатина и ловастатина не превышает 79% [24] (рис. 2). Показано также, что половина пациентов, получающих аторвастатин, достигает целевого уровня ХС ЛПНП к 8-й нед., и более 80% - к 24-й нед. [7,8]. При применении других статинов к 24-й нед. целевой уровень достигается у достоверно меньшего числа пациентов. Есть все основания предполагать, что эти свойства аторвастатина позволяют в более короткие сроки добиться стабилизации атеросклеротической бляшки и, следовательно, снизить риск развития острых коронарных случаев. В настоящее время это предположение проходит проверку в крупных рандомизированных исследованиях.

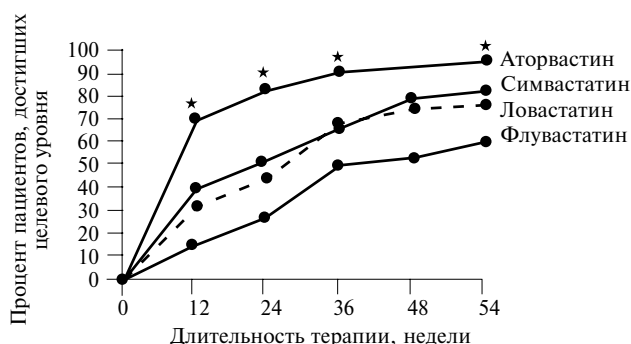
В табл. 3 приведены результаты расчета стоимости снижения уровня ХС ЛПНП в (на один год) оригинальными статинами, зарегистрированными в РФ.

Примерная средняя стоимость достижения целевого уровня снижения у большинства пациентов ниже для аторвастатина (липримар) - 7016 руб. (237,8 долл.), чем для симвастатина (зокор) - 12702 руб. (430,56 долл.).

Таким образом, аторвастатин обладает высокой гиполипидемической активностью, широким спектром действия, быстротой достижения целевой концентрации липидов, а также лучшими ценовыми характеристиками (с точки зрения стоимости снижения уровня холестерина) по сравнению с другими статинами.

Исследования эффективности статинов с клиническими конечными точками. В длительных рандомизиро-

Рисунок 2.
Сроки и доля пациентов (в процентах), достигших целевого уровня снижения ХС ЛПНП [7]



ванных, плацебо-контролируемых исследованиях на больших группах пациентов применение статинов сопровождалось достоверным снижением не только смертности от ИБС, снижение частоты внезапной смерти, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии, потребности в операциях аортокоронарного шунтирования (АКШ) и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), но и общей смертности от всех причин (табл. 4).

Эти исследования продемонстрировали близкую эффективность изучавшихся в них статинов при терапии в эквивалентных дозировках. Некоторые отличия в их влиянии на общую и коронарную смертность, частоту инфарктов миокарда объясняются разным исходным риском этих событий, который был наибольшим

Результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований применения статинов в первичной и во вторичной профилактике ИБС [8]

Название исследования	4S	WOSCOPS	CARE	LIPID	AFCAPS/ TexCAPS
Год опубликования	1994	1995	1996	1998	1998
Тип профилактики	Вторичная	Первичная	Вторичная	Вторичная	Первичная
Препарат, суточная доза	Симвастатин 20-40 мг	Правастатин 40мг	Правастатин 40мг	Правастатин 40 мг	Ловастатин 20-40 мг
Длительность исследования, лет	5,4	4,9	5	6,1	5,2
Количество участников	4444	6595	4159	9014	6605
Средний возраст, лет	58,1 (35-70)	55 (45-65)	59 (21-75)	62 (31-75)	58 (45-73)
Исходный уровень общего холестерина (ОХ), ммоль/л	5,5-8,0	4,0-6,0	3,0-4,5	4,0-7,0	4,65-6,82
Исходный уровень ХС ЛПНП, ммоль/л	4,87	4,97	3,6	3,8	3,89
Снижение ОХ, %	25	20	20	18	19,3
Снижение ЛПНП, %	35	26	28	25	25,5
Снижение ТГ, %	10	12	14	11	12,7
Увеличение ЛПВП, %	8	5	5	6	4,8
Снижение коронарных событий, %	34	31	24	24	37
Снижение частоты нефатального инфаркта миокарда, %	33	31	23	-	-
Снижение коронарной смертности, %	42	28	20	24	34
Снижение частоты реваскуляризаций, %	37	37	27	20	33
Снижение общей смертности, %	30	22	9	23	-

в 4S. Кроме высокой эффективности в отношении предупреждения осложнений коронарной болезни сердца важным итогом представленных в табл. 4 исследований явилась убедительная демонстрация безопасности применявшихся в них средств.

Сведения о безопасности аторвастатина. Крупные длительные рандомизированные исследования аторвастатина с клиническими конечными точками проводятся в настоящее время. До их окончания при оценке безопасности применения препарата можно опираться на сведения об осложнениях, сообщаемых в различные правительственные агентства, в частности в Администрацию по пищевым продуктам и лекарствам (FDA) США. Как уже было отмечено, аторвастатин (в США его коммерческое название Lipitor) на протяжении нескольких лет - наиболее продаваемое лекарство в этой стране. Соответственно, число людей, подвергнутых его действию, очень велико (представление о нем могут дать сведения, представленные в табл. 5). Сообщений же о серьезных осложнениях было сравнительно немного. Наиболее грозным из осложнений терапии статинами считается возникновение рабдомиолиза. Высокое (сравнительно с другими статинами) число случаев рабдомиолиза при применении одного из препаратов этой группы церивастатина явилось основанием для его отзыва с рынка.

Представление о частоте применения того или иного статина, о количестве людей, подвергнутых «экспозиции» к тому или иному препарату, и о частоте закончившихся смертью случаев рабдомиолиза дают данные, представленные в табл. 5. Видно, что случаи опасного для жизни рабдомиолиза многократно чаще возникали при использовании церивастатина. С другой стороны, частота возникновения этого осложнения среди

принимавших другие статины очень низкой. Следует отметить, что абсолютная частота смертельного рабдомиолиза была невысокой и у принимавших церивастатин, и вполне возможно, что если бы не существовали статины с доказанной эффективностью и лучшим профилем безопасности, такая частота явилась бы только основанием к призывам о большей осторожности и к ужесточению формулировок в разделе противопоказания.

В крупных исследованиях, проведенных в США и странах Западной Европы, доказана клиническая эффективность статинов (правастатина, симвастатина, ловастатина) как во вторичной, так и в первичной профилактике ИБС. В то же время, широкое применение статинов в первичной профилактике представляется экономически нецелесообразным или, по крайней мере, спорным. Эти препараты рекомендуются назначать только людям с сочетанием нескольких факторов риска (см. табл. 2) [3, 29]. Экономическая эффективность длительного применения статинов во вторичной профилактике считается неоспоримой. Однако высокая стоимость препаратов этой группы (при низких целевых уровнях ХС ЛПНП и, соответственно, необходимости применения статинов в довольно высоких дозах) затрудняет их «массовое» использование даже в относительно богатых странах. Если предполагать, что результаты, полученные в исследованиях с симвастатином и правастатином могут быть распространены на другие статины (такая точка зрения многими оспаривается), то наиболее привлекательным становится препарат, обладающий лучшими ценовыми характеристиками. Среди применяемых в РФ оригинальных статинов этим преимуществом обладает аторвастатин. Здесь следу-

Таблица 5.
Известные случаи рабдомиолиза со смертельным исходом и число рецептов, выданных в США с начала применения статинов [27].

Показатель	Ловастатин	Правастатин	Симвастатин	Флувастатин	Аторвастатин	Церивастатин	Всего
Дата разрешения	8/31/87	10/31/91	12/23/91	12/31/93	12/17/96	6/26/97	—
Сообщения о случаях рабдомиолиза со смертельным исходом*	19	3	14	0	6	31	73
Число рецептов, выданных с момента начала продаж	99,197 млн.	81,364 млн.	116,145 млн.	37,392 млн.	140,360 млн.	9,815 млн.	484,273 млн.
Частота сообщений о рабдомиолизе со смертельным исходом (на 1 миллион рецептов)	0,19	0,04	0,12	0	0,04	3,16	0,15

Примечание: * Число случаев сообщения об этих событиях может быть меньше их истинного числа.

ет добавить, что довольно длительный опыт применения этого препарата у огромного числа людей (см. табл. 5) многими рассматривается как свидетельство его безопасности и при отсутствии данных рандомизированных исследований.

Группы больных, у которых применение статинов в РФ может дать наибольший экономический эффект. Объем и структура затрат в системе здравоохранения РФ существенно отличаются от таковых в США и странах Западной Европы. Для РФ характерны: низкая заработная плата в системе здравоохранения, низкая стоимость медицинских услуг, недооцененность койко-дня, высокая удельная стоимость лекарственной терапии, отсутствие необходимых средств для предоставления большинству населения страны медицинских услуг и терапии, соответствующих стандартам лечения развитых стран. С экономическими причинами связана малая распространенность инвазивного лечения атеросклеротических заболеваний (в том числе ИБС).

В то же время, применение активных статинов, в частности аторвастатина, у определенных групп больных может принести не только клинические, но и экономические выгоды. При анализе популяции больных ИБС можно выделить группы пациентов, терапия аторвастатином у которых может оказать определенный экономический эффект. Ниже приводятся данные некоторых исследований, на результатах которых основывается выделение этих групп.

Больные ИБС после перенесенного острого коронарного синдрома. Эффективность применения аторвастатина у этой группы больных изучена в исследовании MIRACL [9] (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering). Его результаты были опубликованы в апреле 2001 г. В это исследование, прошедшее в 122 центрах, вошло 3086 больных от 18 лет и старше. После рандомизации в первые 24–96 ч после возникновения острого коронарного случая (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q) пациенты получали плацебо или аторвастатин в дозе 80 мг/сут в течение 16 нед. Первичными конечными точками были: смерть, нефатальный инфаркт миокарда, остановка сердца с реанимацией, документированная повторная симптоматическая ишемия с необходимостью повторной госпитализации. Средний уровень ХС ЛПНП в группе аторвастатина снизился на 40% — до 72 мг/дл, что существенно ниже целевого значения ХС ЛПНП, рекомендуемого больным ИБС существующими руководствами — 100 мг/дл (2,6 ммоль/л). Такое выраженное снижение не сопровождалось существенным увеличением числа случаев с повышением активности печеночных ферментов или креатинкиназы. Общее количество первичных исходов в группе аторвастатина оказалось достоверно меньше, чем в группе пла-

цебо (14,8 и 17,4%, соответственно, $p=0,048$), преимущественно за счет достоверного снижения риска документированной симптоматической ишемии с необходимостью повторной госпитализации (6,2% в группе аторвастатина и 8,4% в группе плацебо, $p=0,02$). Эти данные прежде всего свидетельствуют о безопасности начала терапии статином, приводящей к выраженному снижению уровней липидов, уже в период госпитализации в связи с развитием острого коронарного синдрома и о способности аторвастатина благоприятно влиять на прогноз непосредственно после обострения ИБС. Однако следует обратить внимание на малую длительность наблюдения в этом исследовании и, соответственно, кратковременность «экспозиции» больных к такому низкому содержанию ЛПНП.

Stenestrand с соавт. [10] изучали связь смертности (по данным регистра инфаркта миокарда в Швеции) в течение года после острого инфаркта миокарда с началом терапии статинами в период госпитализации. В регистр вошли данные о 19 599 пациентах (5528 — получали статины при выписке, 14071 — не получали статины), учитываемой конечной точкой была смерть от любой причины, статины применялись в обычных дозах. Общая смертность в течение года составила 4,2% — в группе статинов, 12,2% — в группе сравнения (относительное снижение при применении статинов — 65%, $p<0,01$). Следует отметить, что существенные отличия в смертности выявлялись уже после 90 дней терапии. Таким образом, согласно данным этого регистра, гиполипидемическая терапия после острого инфаркта миокарда приводит к существенному снижению смертности.

Больные ИБС после инвазивного лечения.

К инвазивным методам терапии ИБС относятся ЧКВ и АКШ, показанные пациентам с выраженными стенозами коронарных артерий, медикаментозная терапия у которых не дает достаточного эффекта. При определении показаний к инвазивному лечению следует учитывать, что 80–90% инфарктов миокарда связано с разрывами бляшек, суживающих просвет коронарной артерии менее чем на 70% [11]. В связи с возникновением стенозов в аорто-коронарных анастомозах во многих случаях возникает потребность в повторных операциях АКШ. Так известно, что в период от 1 до 2,5 лет частота повторных операций варьирует от 5 до 11% [12–14]. Снижение частоты окклюзий шунтов после АКШ сопровождается не только уменьшением частоты острых коронарных событий, но и потребности в дорогостоящих повторных операциях на коронарных артериях, стоимость которых в коммерческих медицинских центрах Москвы может превышать 5000 долл.

Гипотеза о том, что активная гиполипидемическая терапия статином после операций АКШ способна

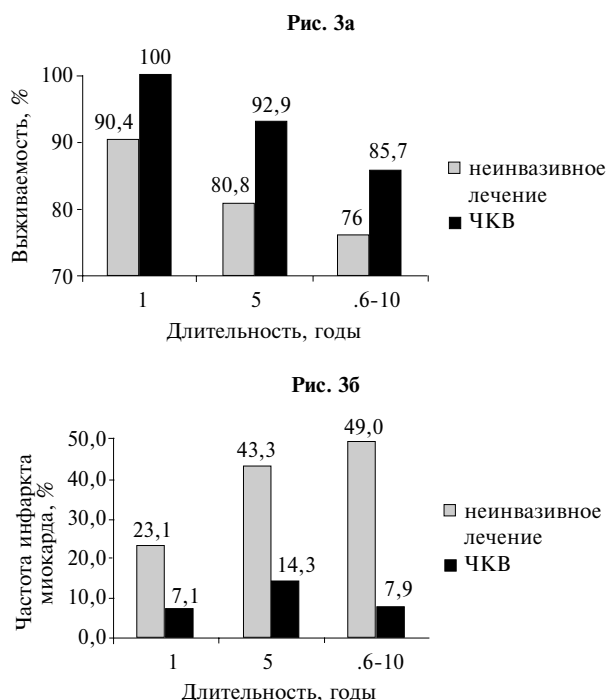
уменьшить частоту возникновения стенозов аорто-коронарных анастомозов, а также новых стенозов в коронарных артериях, проверялась в ангиографическом исследовании Post-CABG [15]. В это исследование был включен 1351 пациент, прошедший операцию АКШ. Сравнивались агрессивная и «умеренная» лечебные стратегии. В группе больных, рандомизированных к «агрессивному» лечению, целевым был уровень ХС ЛПНП менее 85 мг/дл, рандомизированных к лечению «умеренной интенсивности» - менее 140 мг/дл. В качестве основного вмешательства был использован ловастатин, при агрессивном лечении в начальной дозе 40 мг/сут (при необходимости доза повышалась до 80 мг/сут и добавлялся холестирамин по 8 г/сут), при лечении умеренной интенсивности - в дозе 2,5, затем 5 мг/сут. В группе «агрессивного» лечения ХС ЛПНП снизился на 60% до среднего значения 93 мг/дл, причем уровень ниже 100 мг/дл был достигнут у 70% больных. В группе лечения умеренной интенсивности ХС ЛПНП снизился на 13% до среднего уровня 136 мг/дл. Средняя разница между группами по ХС ЛПНП превысила 40 мг/дл. Финальная ангиография через 4-5 лет выполнена у 1199 человек. Она показала, что частота шунтов со стенозами составила 0,27 и 0,39 в расчете на одного больного в группах агрессивной и умеренной терапии ловастатином, соответственно. Очевидно, без гиполипидемической терапии частота стенозов шунтов могла быть еще большей.

Как указывалось выше (табл. 2), для проведения агрессивной гиполипидемической терапии, явные преимущества которой были выявлены в Post-CABG, аторвастатин, очевидно, наиболее экономически эффективен среди разрешенных к применению оригинальных статинов. Естественно предполагать, что именно он может оказаться препаратом выбора для пациентов, перенесших операцию АКШ.

Пациенты, которым по клиническим и ангиографическим данным показана, но по разным причинам не может быть выполнена процедура ЧКВ. В то время как у больных, подвергнутых ЧКВ, пятилетняя выживаемость довольно высока (по некоторым данным она составляет 92,2 %), частота инфарктов миокарда за тот же срок около 14 %, у пациентов, находящихся на медикаментозной терапии, выживаемость согласно данным отдельных исследований существенно ниже (около 81%), а частота инфарктов миокарда - выше (до 43%) соответственно [14] (рис. 3). Правда в рандомизированных сравнительных исследованиях столь разительных отличий между группами подвергнутых ангиопластике и леченных преимущественно консервативно не зарегистрировано.

В развитых странах количество ЧКВ и АКШ достигает 200-300 на 100 000 населения [16]. В РФ в расчете на 100 000 населения выполняется 2,69 операций АКШ

Рисунок 3. Выживаемость (а) и частота инфарктов миокарда (б) у пациентов, перенесших ЧКВ и лечившихся консервативно.



и 2,91 ЧКВ [1], что почти в 100 раз меньше. Это связано, в частности, с тем, что в РФ проводятся подобные операции только в 57 центрах (не исключено, что к настоящему времени их число уже увеличилось). Считается, что на 1 млн. населения необходим по меньшей мере один стационар, где проводились бы подобные операции, т.е. для РФ дополнительно необходимо около 100 таких центров.

Невозможность провести своевременное оперативное лечение всем нуждающимся в нем больным ИБС очевидно вносит вклад в снижение продолжительности жизни, увеличивает количество инфарктов миокарда. Строительство и оборудование дополнительных центров, подготовка специалистов потребуют значительных финансовых затрат и могут быть осуществлены за длительный промежуток времени. С другой стороны, проведенные исследования позволяют надеяться, что у больных, которым показано проведение ЧКВ, может оказаться эффективной активная гиполипидемическая терапия аторвастатином.

Одним из косвенных указаний на то, что такая терапия может оказать влияние на течение атеросклеротического процесса в сосудах явились результаты исследования ASAP [17]. В этом исследовании показано, что применение аторвастатина в суточной дозе 80 мг у пациентов с семейной гиперхолестеринемией в течение двух лет приводила к снижению толщины интимы сонных артерий сосудов. Данная группа пациентов обладает повышенным риском в развитии и прогрессировании атеросклероза и ИБС, поэтому конт-

рольная группа получала стандартное гиполипидемическое лечение, заключавшееся в применении симvastатина в суточной дозе 40 мг. У пациентов контрольной группы наблюдалось утолщение интимы сосудов сонных артерий. Так как считается, что атеросклероз - процесс генерализованный, то эти данные очевидно каким-то образом отражают и то, что происходит в коронарных артериях.

Прямым свидетельством того, что активная гиполипидемическая терапия может дать клинический эффект, сопоставимый с эффектом коронарной ангиопластики, являются результаты исследования AVERT [18]. В это исследование включались больные с повышенным ХС ЛПНП (>115 мг/дл или 3,0 ммоль/л) и стенозами в одной или двух коронарных артериях, направленные на ангиопластику. Естественно, это были не самые «тяжелые» кандидаты для этой инвазивной процедуры, так как должен быть оправдан отказ у нее у пациентов, рандомизированных в группу atorvastatina. Поэтому условиями включения были нормальная фракция выброса и способность выполнить 4-минутный тест с физической нагрузкой без ишемии. В группу ангиопластики были рандомизированы 177, в группу atorvastatina (80 мг/сут) - 164 больных. Длительность наблюдения (и лечения atorvastатином) составила 18 мес. В группе ангиопластики многие больные также получали гиполипидемические средства и изменения уровня ХС ЛПНП (-18%) у них были значительными, однако у тех кто получал atorvastатин снижение ХС ЛПНП было гораздо более выраженным (-46%). В группе atorvastatina уровень ЛПНП снизился до 77 мг/дл, тогда как в группе ЧКВ - до 119 мг/дл.

Клинические следствия достигнутого atorvastатином изменения липидного профиля - частота всех «ишемических событий» (фатального и нефатального инфарктов миокарда, внезапной смерти, инсульта, проведенных впервые или повторно операций ЧКВ, операций АКШ, госпитализаций по поводу прогрессирующей стенокардии) в группе atorvastatina было на 36% меньшей, чем в группе ангиопластики и эта разница была высоко достоверной.

В исследовании AVERT atorvastатин использовался в максимальной дозе, обеспечившей выраженное снижение ЛПНП и приведшей к снижению среднего уровня ЛПНП до 77 мг/дл, что существенно ниже целевого уровня рекомендуемого NCEP. Существуют две точки зрения на цели гиполипидемической терапии, ни одна из которых правда не нашла до сих пор подтверждения в клинических исследованиях. Согласно первой, чтобы прекратить прогрессирование стенозирующего процесса в коронарных артериях, важна степень снижения уровня ХС ЛПНП (по расчетам, основанным на результатах нескольких ангиографических исследований не менее чем на 44%), согласно второй, требуется достижение фиксированного абсолютного

целевого уровня ХС ЛПНП [19]. Согласно результатам AVERT у пациентов, получавших atorvastатин, частота острых коронарных событий оказалась меньшей, чем больных, подвергнутых инвазивному лечению, при достижении относительном снижении уровня ХС ЛПНП от исходного на 40%. Вполне вероятно, что такое относительное снижение может быть достигнуто при более низких суточных дозах atorvastатина (особенно при сочетании со строгой гиполипидемической диетой).

Данные AVERT показали, что в группах больных, соответствовавших критериям включения в это исследование, применение atorvastатина дает клинический эффект, сопоставимый с эффектом коронарной ангиопластики. Этот результат может иметь большое практическое значение в случае существенно меньшей стоимости неинвазивного лечения, включавшего atorvastатин. Поэтому так важна фармакоэкономическая сравнительная оценка терапии atorvastатином и применения ангиопластики. Результаты AVERT были положены в основу фармакоэкономического моделирования эффективности применения atorvastатина у пациентов, которым показана, по ангиографическим данным выполняема, но по разным причинам не может быть осуществлена ЧКВ. Стоимость 18 мес. терапии atorvastатином с учетом снижения частоты ИМ, случаев госпитализации по причине прогрессирующей стенокардии, частоты проведенных вмешательств АКШ и ЧКВ составили (на момент выполнения расчета) 65,84 тыс. руб. (2230 долл.), в то время как у пациентов группы сравнения с проведенной ЧКВ и сопутствующей гипохолестеринемической терапией - 78,37 тыс. руб. (2650 долл.). Эти данные свидетельствуют, что применение atorvastатина у указанной группы пациентов является не только клинически, но и экономически оправданным, особенно в условиях существующих реальных возможностей системы здравоохранения в РФ.

Пациенты после проведенной успешно ЧКВ для снижения частоты повторных процедур вследствие возникновения новых стенозов. После проведения ЧКВ отмечается большое число повторных операций ЧКВ или АКШ. Большая часть повторных операций проводится в первый год после вмешательства и составляет, по различным оценкам, от 33 до 45% [18, 20]. Есть основания предполагать, что активная гиполипидемическая терапия, в частности и atorvastатином, будет способствовать некоторому снижению частоты повторных инвазивных вмешательств вследствие образования новых стенозов в ранее непораженных коронарных артериях.

Перспективные направления применения atorvastатина. Имеющиеся предварительные данные о продолжающихся исследованиях atorvastатина позволяют выделить дополнительно следующие группы пациентов, у которых терапия atorvastатином может принести,

кроме клинического, экономический эффект. Это больные с повышенным риском возникновения осложнений ИБС прогрессирования ИБС: сахарным диабетом, множественными факторами риска, семейной гиперхолестеринемией.

В настоящей работе не рассматривалась способность статинов и, в частности аторвастатина (согласно данным MIRACL), снижать частоту возникновения ишемических острых нарушений мозгового кровообращения [23]. Как выяснилось в последнее время, этот эффект является неотъемлемым следствием терапии статинами и он безусловно вносит свой вклад в результирующее преобладание экономической выгоды над действительно высокими затратами на терапию статинами.

Заключение. Накопленные к настоящему времени данные указывают на то, что аторвастатин: обладает высокой гиполипидемической активностью и широким спектром действия на липиды крови. Его применение позволяет добиться стабильной коррекции дислипидемии с достижением целевых уровней ХС ЛПНП у значительной доли больных. Длительное применение аторвастатина у большого числа больных продемонстрировало малое число осложнений, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности

препарата. Стоимость достижения сопоставимого гиполипидемического эффекта при применении аторвастатина ниже, чем при применении других оригинальных статинов. Согласно результатам фармакоэкономического анализа использование аторвастатина может оказаться привлекательным для вторичной профилактики ИБС и способствовать повышению уровня оказываемой медицинской помощи больным ИБС в России.

Abstract

In the review are considered pharmacoeconomic aspects of application hypolipidaemic drug - atorvastatin (Liprimar, Pfizer International Inc.). The comparison of Liprimar with other original statins in secondary preventive management of coronary heart disease (CHD) was carried out. The target groups were allocated. Liprimar application shows the greatest effect on patients in comparison with original statins, and it shows also the large cost of efficiency, providing faster and reliable correction dyslipidaemia of infringements at the patients with CHD. Liprimar is effective in secondary preventive management of CHD, it reduces mortality, frequency of acute coronary heart events, operative interventions and improves quality of rendered medical aid by the patient with CHD, approaching it to the modern standards.

ЛИТЕРАТУРА

1. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения в 1998 (1999) г. (статистические материалы). М., 1999 (2000).
2. Neaton J., Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Arch. Intern. Med., 1992, 152, 56-64.
3. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285:2486-97.
4. Доброджигиндзе Л.М., Грацианский Н.А. Статины: достижения и новые перспективы // РМЖ, 2001, т. 9, №18, <http://www.rmj.ru/main.htm/rmj/t9/n18/758.htm>
5. Профиль, №41, от 5.11.2001, с.39 (по материалам Dean Foust et. All. «Business Week»).
6. Майрон Д. Дж. и др. Современные перспективы применения статинов // Международный медицинский журнал, №6,2000, <http://medi.ru/doc/77.htm>
7. Koren M.J. et al. The Cost of Reaching National Cholesterol Education Program (NCEP) Goals in Hypercholesterolaemic Patients. Pharmacoeconomics 1998, Jul, 14 (1): 59-70.
8. Doggrell S.A. Statins in the 21st Century: End of the Simple Story. Expert Opin. Investig. Drugs (2001), 10 (9), 1755-1764.
9. Schwartz G. et al. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes: The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial., JAMA, April 4, 2001—Vol. 285, No. 13, 1713-1718.
10. Stenestrand U. et al. Early Statin Treatment Following Acute Myocardial Infarction and 1-Year Survival. JAMA, January 24/31, 2001—Vol 285, No. 4 430-436.
11. Falk E. et al. Coronary Plaque Disruption. Circulation 1995; 92:657-671.
12. Фуркало С.Н. Реваскуляризация миокарда — коронарное шунтирование или ангиопластика? // Украинський кардіологічний журнал, 1999, №6, с. 5-11.
13. Editorial, «BARI, CABRI, EAST, Gabi and RITA: coronary angioplasty on trial.», Lancet 1990; 335:1315-16.
14. Кохан Е.П. и др. Нестабильная стенокардия. М., 2000.
15. Campeau L. et al. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The Effect of Aggressive Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels and Low-Dose Anticoagulation on Obstructive Changes in Saphenous-Vein Coronary —Artery Bypass Graft.», N. Engl. J. Med., 1997, 336: 153-162.
16. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Здоровье населения Российской Федерации и хирургическое лечение болезней сердца и сосудов в 1998 г. - М.: Изд-во НЦССХ им А.Н. Бакулева РАМН, 1999.
17. Smilde T.J. et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial., THE LANCET Vol 357, February 24, 2001, 577-581.
18. Waters D. Comparison of Aggressive Lipid Lowering with Atorvastatin vs. Revascularization Treatments (AVERT) and Conventional Care for the Reduction of Ischemic Events in Patients with Stable Coronary Artery Disease., Cardiovasc. Rev. Rep. 21 (1):26-31, 2000.
19. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия — острый коронарный синдром. III. Предупреждение обострений ишемической болезни сердца. Статины и антибиотики // Кардиология, №11, 1997, с. 4-17.
20. Herrera M. et al. Reduction of Rates of Restenosis after Coronary Angioplasty with Simvastatin and Probucol. (Abstract), Rev. Esp. Cardiol., 1999, Oct; 52 (10): 778-784.
21. Lerner D.J.; Kannel W.B. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A twenty-six year follow-up of the Framingham population. Am Heart J 1986; 111:383-90.
22. Martin M. J. et al. Serum cholesterol, blood pressure and mortality: Implications from a cohort of 361662 men. Lancet 1986; 2:933-36.
23. Hebert P.R., Gaziano J.M. et al. Cholesterol lowering with statin drug, risk of stroke and total mortality. JAMA 1997; 278:313-321.
24. Jones P. et al. Comparative Dose Efficacy Study of Atorvastatin versus Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin and Fluvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (The CURVES Study). Am J Card. 1998; V81; Issue 5:582-587
25. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285:2486-97
26. <http://www.government.gov.ru>
27. Staffa J.A., Chang J., Green L., Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. New Eng J Med, Vol. 346: 539-540, No. 7 · Feb. 14, 2002
28. <http://www.d-vizion.ru>
29. Prevention of Coronary Heart Disease in Clinical Practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of the European and other Societies on Coronary Prevention. Eur Heart J 1998; 19:1434-1503.

Врачебные ошибки как причина осложнений лекарственной терапии

*В.К. Лепяхин *, А.В. Астахова, Е.А. Овчинникова, Л.К. Овчинникова*

**Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ)*

Кафедра общей и клинической фармакологии

Российского университета дружбы народов, Москва

Проблема осложнений лекарственной терапии становится все более актуальной во всем мире. Это связано прежде всего с внедрением в медицинскую практику большого числа фармакологических препаратов, обладающих высокой биологической активностью, сенсификацией населения к биологическим и химическим веществам, нерациональным использованием лекарств, медицинскими ошибками и применением некачественных и фальсифицированных препаратов.

Результаты проведенных за последние годы фармакоэпидемиологических исследований позволяют говорить о том, что недооценка и запоздалое решение этой проблемы чреваты развитием самых серьезных последствий [1, 2].

Масштаб проблемы. В специально проведенных исследованиях было показано, что тяжелые, подчас необратимые осложнения в результате лекарственной терапии развиваются у миллионов людей. Количество летальных исходов, связанных с применением лекарств, исчисляется сотнями тысяч. Только в США ежегодно госпитализируется от 3,5 до 8,8 млн. больных и погибает 100-200 тыс. пациентов вследствие развития неблагоприятных побочных реакций, связанных с применением лекарств [3]. Как вы думаете, в России эта цифра меньше?

Результаты мета-анализа 39 перспективных исследований, проведенных в США в период с 1966 по 1996 гг., показали, что серьезные неблагоприятные побочные реакции возникали в среднем в 6,7% случаев, а летальные осложнения имели место у 0,32% всех госпитализированных больных. Осложнения лекарственной терапии заняли 4-6-е место среди причин смертности после сердечно-сосудистых, онкологических, бронхолегочных заболеваний и травм [2].

Подобное положение отмечается и в других развитых странах. Так, во Франции в 1997 г. около 10% всех госпитализированных составляли больные с побочными реакциями. Осложнения лекарственной терапии возникли у 1 317 650 пациентов, из них в 33% случаев - серьезные и в 1,4% - летальные [4]. Неблагоприятные

побочные реакции явились причиной госпитализации 5,8% больных в Германии [5].

Согласно данным Pirmohamed и et al. [6], 5% госпитализаций связаны с лекарственными осложнениями, неблагоприятные побочные реакции возникают у 10-20% госпитализированных больных, осложнения лекарственного генеза стали причиной летальных исходов в 0,1% случаев (для сравнения: летальные исходы в результате хирургических вмешательств наблюдаются в 0,01% случаев).

Неблагоприятные побочные реакции - это не только серьезная медицинская, социальная, но и экономическая проблема.

Экономические затраты, связанные с лекарственными осложнениями, составляют в США около 76,6 млрд. долл. в год [3]. Общие годовые затраты только на лечение предотвратимых осложнений фармакотерапии в США колеблются от 17 до 29 млн. долл.

В Великобритании ежегодно расходуется около 4 млрд. долл. в связи с увеличением продолжительности пребывания в стационарах больных из-за возникших неблагоприятных побочных эффектов лекарств [7].

По данным исследования Moore et al. (1998), затраты, связанные с побочными реакциями, составляют в разных странах от 5,5 до 17% общего бюджета больниц [8].

Зарубежный опыт изучения проблемы побочного действия лекарств свидетельствует о том, что многие лекарственные осложнения являются следствием медицинских ошибок.

Современное состояние проблемы медицинских ошибок. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных препаратов вследствие нерационального применения и врачебных ошибок - это только один из наиболее часто встречающихся видов медицинских ошибок.

К медицинским ошибкам относят также:

- неправильную постановку диагноза, приведшую к неверному выбору препарата для лечения;
- неиспользование предписанного диагностического обследования;

- неверную интерпретацию результатов обследования;
- непринятие мер после получения результатов, отклоняющихся от нормы;
- использование неисправного медицинского оборудования;
- осложнения при переливании крови;
- невыполнение других медицинских предписаний.

Проблема медицинских ошибок не нова, однако в прошлом на нее не обращали должного внимания. Первые работы, посвященные описанию и изучению проблемы медицинских ошибок, стали появляться в 90-е гг. [9]. Одно из первых значимых исследований этого вопроса было организовано в США Агентством по исследованиям и качеству в здравоохранении и проведено Институтом медицины [10].

По завершении данного исследования в ноябре 1999 г. был составлен отчет, озаглавленный: «Человеку свойственно ошибаться: повышение безопасности в здравоохранении» [11]. В отчете отмечалось, что в результате медицинских ошибок в больницах США ежегодно умирает от 44 000 до 98 000 человек. Это больше, чем смертность в результате автомобильных аварий (43 458), рака молочной железы (42 297) или СПИДа (16 516).

Согласно полученным данным, только от ошибок, связанных с неправильным применением лекарств, ежегодно погибает 7000 человек; это на 16% больше, чем смертность в результате производственного травматизма [11].

С медицинскими ошибками связаны огромные финансовые издержки. В отчете Института медицины отмечается, что медицинские ошибки обходятся США примерно в 37,7 млрд. долл. в год, причем из них около 17 млрд. долл. связаны с расходами, которые можно было предотвратить. Приблизительно половины этих средств расходуется на лечение последствий предотвратимых медицинских ошибок [11].

Реакция на полученные Институтом медицины данные последовала со стороны руководства страны на самом высоком уровне уже в декабре 1999 г. Президент США Билл Клинтон Исполнительным распоряжением создал Межведомственную рабочую группу по координации качества в здравоохранении и потребовал от нее представить ему в течение 60 дней рекомендации, направленные на повышение степени безопасности больных. Разработанные Президентской комиссией рекомендации были выпущены Белым Домом 22 февраля 2000 г. [12].

Вслед за этим многие страны, включая Канаду, Нидерланды, Новую Зеландию, Швецию и другие, начали специальные национальные программы по исследова-

нию качества оказания медицинской помощи и безопасности пациентов.

Департамент здравоохранения Великобритании в докладе за 2000 г. отметил, что неблагоприятные последствия медицинских вмешательств составили 850 тыс. случаев и явились причиной 10% всех госпитализаций [7].

Исследование качества медицинской помощи в Австралии в 1995 г. показало, что неблагоприятные побочные эффекты имели место у 16,6% госпитализированных больных [13].

Учитывая глобальный характер проблемы медицинских ошибок, Исполнительный комитет Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в январе 2002 г. рассмотрел специальную резолюцию «Качество здравоохранения и безопасность больных» и утвердил Стратегию по повышению безопасности больных, в которой наметил основные меры по улучшению качества оказания медицинской помощи населению [14].

В резолюции Исполнительного комитета ВОЗ отмечается, что, «несмотря на возрастающий интерес к проблеме безопасности больных, в мире еще нет осознания чрезвычайной важности проблемы неблагоприятных побочных реакций». В основном это связано с недостаточностью специальных исследований и фактических данных по данному вопросу.

ВОЗ призывает страны к более активному международному сотрудничеству в этой области.

Ошибки врачей при фармакотерапии. Проблема медицинских ошибок вообще и врачебных ошибок при лекарственной терапии в частности до настоящего времени в России практически не изучалась. Медицинские работники и руководители лечебно-профилактических учреждений стараются избегать обсуждения данной темы; она редко находит отражение на страницах медицинской печати. Между тем, вряд ли будет преувеличением сказать, что эта проблема актуальна и для нашей страны.

К числу врачебных ошибок, как составляющей медицинских ошибок относят все случаи, связанные с использованием лекарственных препаратов с нарушениями инструкции по медицинскому применению [15].

По данным Classen et al. [1], полученным при активном мониторинге использования лекарств в стационаре, среди типов врачебных ошибок в медицинской практике лидирующими являются ошибки выбора врачом лекарственного препарата и его дозы. Такого типа ошибки составили 56%. Второе место заняли врачебные ошибки, связанные с некорректным изменением дозы и длительностью применения лекарственных средств — 34%. На долю неблагоприятных побочных эффектов из-за ошибок, допущенных средним медицинским персоналом и фармацевтическими работ-

никами больничной аптеки, приходилось 10% неблагоприятных побочных эффектов.

Неблагоприятные побочные реакции, возникающие в результате врачебных ошибок, являются потенциально предотвратимыми, поскольку их можно избежать при рациональном использовании лекарственных средств.

Основу профилактики неблагоприятных побочных эффектов лекарственных препаратов, в том числе связанных с врачебными ошибками, составляет их выявление, последующий анализ и разработка предложений по решению проблемы. Решения указанных задач возложено на организованные в большинстве стран мира специальные службы контроля безопасности лекарств (фармаконадзора).

Службы контроля безопасности лекарств. После «талидомидовой трагедии» в 60-е гг. в разных странах стали создаваться специальные службы фармаконадзора с целью выявления и профилактики осложнений лекарственной терапии. Основу этих служб составляли национальные центры по изучению побочного действия лекарств. В 1969 г. в Советском Союзе был организован Всесоюзный центр по изучению побочного действия лекарств Минздрава СССР, выполняющий весьма важные функции по выявлению, анализу и систематизации сообщений о побочных реакциях, подготовке предложений для Минздрава СССР об ограничении или запрещении применения отдельных препаратов, а также по предоставлению медицинским и фармацевтическим работникам информации по вопросам безопасности лекарственных средств и профилактики возникновения лекарственных осложнений.

После распада СССР в течение 6 лет в России не было национального центра по контролю безопасности лекарств. Часть функций центра в течение указанного времени выполнял Фонд по изучению эффективности и безопасности лекарств, организованный на базе кафедры общей и клинической фармакологии Российского Университета дружбы народов, основным научным направлением которой является изучение вопросов безопасности лекарств и их рационального применения.

В 1997 г., благодаря усилиям сотрудников кафедры общей и клинической фармакологии РУДН, Минздрав России создал на ее базе Федеральный центр по изучению побочных действий лекарств. Центр организовал и возглавил работу по созданию в России службы фармаконадзора, основными задачами которой являются выявление неблагоприятных побочных реакций, разработка предложений по их профилактике и обеспечение медицинской общественности соответствующей информацией [16].

За короткий срок на территории Российской Федерации было создано несколько региональных центров по изучению побочных действий лекарств. Эти центры являются первичным звеном в процессе сбора и оценки сообщений о побочных реакциях лекарств, а также распространения информации о возможных осложнениях лекарственной терапии. В настоящее время в различных регионах России действует 29 таких центров.

Работа Федерального центра получила высокую оценку Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) и в конце 1997 г. Россия была принята в качестве полноправного члена в Программу ВОЗ по международному мониторингу лекарств.

В результате последующей реорганизации с 1999 г. функции Федерального центра выполняет отдел токсикологии и изучения побочных действий лекарств Института доклинической и клинической экспертизы лекарств Научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств Минздрава РФ.

Юридические основы контроля безопасности лекарств в нашей стране были заложены в «Законе о лекарственных средствах», принятом в 1998 г. В ст. 41 Закона указывается, что «субъекты обращения лекарственных средств обязаны сообщать федеральному органу исполнительной власти в сфере здравоохранения, органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения, федеральному органу контроля качества лекарственных средств и территориальным органам контроля качества лекарственных средств обо всех случаях побочных действий и об особенностях взаимодействия лекарств с другими лекарственными препаратами, которые не соответствуют сведениям о лекарственных средствах, содержащимся в инструкциях по их применению».

Сообщения, поступающие в виде заполненных индивидуальных карт учета НПР, подвергаются всестороннему анализу и заносятся в специальную базу данных [17].

Результаты анализа сообщений о НПР в России. С целью выяснения роли врачебных ошибок в возникновении неблагоприятных побочных реакций был проведен анализ спонтанных сообщений, поступивших в Центр за 1997-2000 гг.

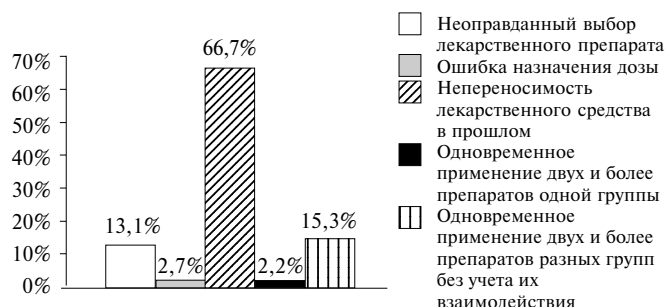
В результате анализа 565 сообщений было установлено, что на долю сведений о лекарственных осложнениях вследствие врачебных ошибок приходилось 27,4%.

Выявлены следующие типы врачебных ошибок (рис. 1):

- непереносимость лекарственного препарата в прошлом;
- неоправданный выбор лекарственного средства,

Рисунок 1.

Распределение сообщений по группам в зависимости от типа врачебных ошибок



в том числе в результате их назначения при наличии противопоказаний к применению;

- ошибки дозирования препарата, включающие передозировку в случае назначения одного и того же препарата под разными названиями, либо превышения суточной дозы в условиях монотерапии;
- одновременное применение двух и более препаратов одной группы;
- одновременное применение двух и более препаратов разных групп без учета их взаимодействия.

Чаще всего неблагоприятные побочные реакции вследствие ошибок врачей возникали в результате игнорирования анамнестических данных о непереносимости препаратов в прошлом: преимущественно не учитывались аллергические реакции на используемый препарат или имела место непереносимость лекарственного средства неаллергической природы.

Неоправданный выбор лекарственных средств, связанный с игнорированием противопоказаний к применению, — второй по частоте тип врачебных ошибок.

Меньшая часть ошибок связана с передозировкой при назначении одного и того же препарата под разными фирменными наименованиями.

Максимальное число ошибок (73,6%) было допущено врачами при комбинированной терапии. Это подтверждают данные литературы, согласно которым риск лекарственных осложнений возрастает пропорционально увеличению числа одновременно назначаемых препаратов. Например, при одновременном применении 2-4 лекарств риск развития побочных реакций увеличивается до 4%, 15-20 лекарственных препаратов - до 54% [18].

Анализ сообщений в данном исследовании показал, что 20% из них содержали сведения о том, что больные получали 12 лекарственных препаратов одномоментно, 40,9% - 8 лекарственных средств.

В условиях монотерапии чаще всего причиной возникновения неблагоприятных побочных эффектов в результате ошибок врачей были противомикробные (в основном антибиотики разных групп), нестероидные

противовоспалительные, сердечно-сосудистые и местно-анестезирующие лекарственные средства.

Наиболее частыми нерациональными комбинациями лекарственных средств являлись:

- применение двух и более нестероидных противовоспалительных средств на фоне гастрита и язвенной болезни, что приводило к обострению хронической патологии и/или развитию желудочно-кишечных кровотечений;
- комбинации антибиотиков группы аминогликозидов и других нефротоксических средств (например, цефалоспоринов) с развитием острой почечной недостаточности;
- назначение комбинации ЛС, обладающих раздражающим действием на слизистую желудочно-кишечного тракта (например, аспирина, агапурина и эскузана);
- использование комбинации препаратов, способных вызывать агранулоцитоз (например, левомецитин и фенилбутазон).

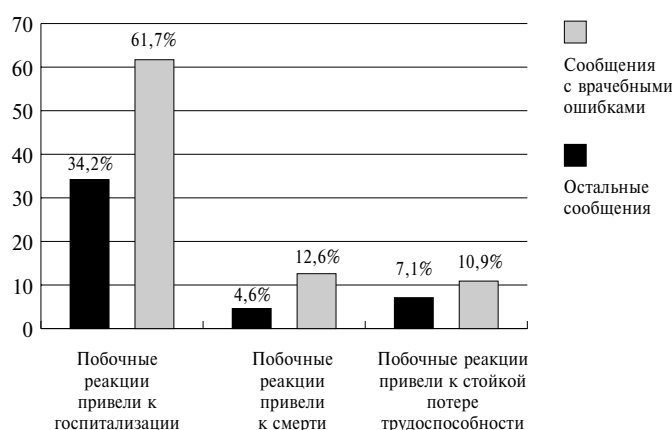
Из числа спонтанных сообщений с информацией о развитии неблагоприятных побочных реакций вследствие ошибок врачей 78,7% составили сообщения о серьезных лекарственных осложнениях, из которых 4,2% закончились летально.

Сравнительный анализ числа серьезных побочных реакций, возникших в связи с врачебными ошибками, и в остальных случаях (в которых ошибок врачей не было) выявил большую встречаемость их в прецедентах несоблюдения рекомендаций инструкций по медицинскому использованию лекарств (рис. 2).

К категории серьезных неблагоприятных реакций, согласно принятой ВОЗ терминологии, относятся реакции, которые приводят к летальным исходам, представляют угрозу для жизни, приводят к

Рисунок 1.

Распределение сообщений о серьезных побочных реакциях лекарств, возникших в результате врачебных ошибок и в других случаях



госпитализации больных или удлиняют ее сроки, тератогенные и канцерогенные эффекты лекарственных средств.

Выявленные серьезные лекарственные осложнения вследствие ошибок врачей клинически проявлялись:

- аллергическими реакциями (22,4% числа врачебных ошибок), включавшими анафилактические шоки, синдромы Стивенса-Джонсона и Лайелла, отеки Квинке, бронхоспазмы и различные виды сыпи;
- сердечно-сосудистыми реакциями (12,0% от числа сообщений с врачебными ошибками) в виде коллапса, преходящей ишемии и инфаркта миокарда, аритмий, асистолий, изменений артериального давления, тромбофлебитов, и острого отека мозга;
- нарушениями деятельности ЦНС (2,7% числа сообщений с ошибками врачей) - судороги, галлюцинации, острый психоз, дискоординация движений;
- поражениями желудочно-кишечного тракта (7,7% числа сообщений с врачебными ошибками) в виде обострения хронического гастрита, желудочно-кишечных кровотечений, обострений язвенной болезни желудка, и профузной диареи;
- нарушениями системы кроветворения и гемостаза (7,1% числа сообщений с ошибками врачей): геморрагический синдром, гипохромная анемия и внутреннее кровотечение, панцитопения и агранулоцитоз, гипохромная анемия;
- поражениями почек (2,2% числа сообщений с врачебными ошибками) в виде острой почечной недостаточности;
- снижением слуха и остроты зрения (1,1 и 0,6% случаев количества сообщений с ошибками врачей соответственно);
- поражениями печени (4,4% числа сообщений с врачебными ошибками), проявлявшимися гепатотоксическими реакциями и гепатитами;
- прочими осложнениями (18,6% случаев количества сообщений с ошибками врачей), например маточными кровотечениями, некрозом слизистой ротовой полости, синдромом Рея, иммунодепрессантными реакциями, которые явились причиной развития сепсиса, рецидивирующего фурункулеза и абсцесса корня языка и др.

Среди лекарств, вызвавших анафилактический шок, были препараты разных групп, однако на долю местно-анестезирующих средств приходилось большее число сообщений, затем следовали антибактериальные, НПВС и комбинированные препараты.

Обращает на себя внимание нерациональное использование антибиотиков и прежде всего аминогликозидной группы (гентамицина, канамицина, амикацина), которые применялись у больных с наличием противопоказаний, без учета неблагоприят-

ных последствий взаимодействия. В результате у больных развивались острая почечная недостаточность и нефриты.

Приведем некоторые клинические примеры врачебных ошибок.

Случай 1. Больная Ш., 71 года, находясь в стационаре с диагнозом «пневмония», получала комбинированную лекарственную терапию, включающую гентамицин в разовой дозе 80 мг 3 раза в сутки по поводу пневмонии, эуфиллин по 200 мг трижды в сутки, фуросемид по 40 мг в день для коррекции артериального давления (страдает гипертонической болезнью). Через 10 дней после начала терапии развилась острая почечная недостаточность с летальным исходом. В анамнезе — хронический пиелонефрит, гипертоническая болезнь.

В данном случае имеет место врачебная ошибка, так как не был принят во внимание факт повышения нефротоксичности гентамицина при одновременном применении этого препарата с фуросемидом у больной с факторами риска - старческий возраст и хронический пиелонефрит в анамнезе. Информация о взаимодействии препаратов содержится в соответствующих разделах инструкции по их применению.

Случай 2. Больному С., 57 лет, в плановом порядке была проведена эндоскопическая холецистэктомия. В послеоперационном периоде назначена комбинированная лекарственная терапия, включающая: гепарин по 5000 ЕД 4 раза в сутки, фраксипарин (надропарин кальций) по 300 ЕД один раз в сутки подкожно, ципрофлоксацин по 200 мг дважды в сутки, цефантрал (цефотаксим) по 1 г 2 раза в сутки, рибоксин (инозин) по 10 мг 3 раза в день внутривенно. Спустя двое суток состояние больного осложнилось кровотечением из ложа желчного пузыря (тромбоциты — 68 х 10⁹/л, время свертывания цельной крови — 44 мин). Проведена релапаротомия. После операции больной находился в коме в течение недели с признаками прогрессирующей пневмонии и отека мозга. Смерть наступила спустя 15 сут. после проведенной плановой операции. Из анамнеза известно, что 6 лет назад пациенту была произведена операция по поводу сложного порока сердца и в течение последних 6 лет он постоянно получал терапию антикоагулянтном непрямого действия - фенилином (фениндоин) по 0,03 2 раза в сутки.

В данном случае возникшее у больного кровотечение с последующим летальным исходом могло быть результатом того, что не было принято во внимание несколько факторов риска развития кровотечения:

- не учтен прием пациентом в течение длительного времени антикоагулянтного препарата длительного действия, способного вызывать кровотечение; на фоне терапии фенилином больному в послеоперационном

периоде назначена терапия прямыми антикоагулянтами гепарином и фраксипарином;

- не учтено, что все цефалоспорины могут вызывать гипопротромбинемию за счет влияния на протромбиновое время и торможения синтеза витамина К, что может приводить к кровотечениям и кровоизлияниям. Именно с этим связаны рекомендации проводить определение протромбинового времени у больных, получающих препараты данной группы, и назначать витамин К для коррекции гипопротромбинемии. Пожилые и ослабленные пациенты, а также больные с дефицитом витамина К составляют особую группу риска;

- не учтено взаимодействие цефотаксима с гепарином.

В результате одновременное применение нескольких препаратов, влияющих на свертывающую систему крови, привело к фатальному исходу.

Случай 3. Ребенку 2-месячного возраста назначен фуразолидон (по 1/4 таблетки - доза не указана - 3 раза в день) для лечения дисбактериоза, который, как отмечал педиатр, проявлялся жидким стулом (без патологических примесей). Через 5 дней от начала лечения препаратом у ребенка выявлены желтушность кожных покровов, повышение уровня ферментов печени.

Ребенок поступил в стационар для исключения врожденного гепатита. При УЗИ обнаружено увеличение печени (в динамике +1 см; +1,5 см; +2 см). Эхоструктура однородна. Показатели функции печени: в 2 раза повышение содержания АЛТ, диспротеинемия, билирубин - 25,1 мкмоль/л (за счет непрямого билирубина).

Из анамнеза известно, что в течение 1 мес. после рождения у ребенка отмечалась желтушность кожных покровов, ему были назначены активированный уголь и сульфат магния перорально. Затем в связи с появлением жидкого стула участковый врач назначил фуразолидон для коррекции кишечных нарушений.

В результате отмены препарата и проведенного лечения липоевой кислотой, витамином Е, сорбитом, димедролом состояние ребенка нормализовалось, и показатели функции печени пришли к норме. Диагноз врожденного гепатита был отвергнут.

Анализ данного случая позволяет предположить, что поражение печени было вызвано фуразолидоном. В пользу лекарственного происхождения осложнения свидетельствовали улучшение состояния и регресс симптомов после отмены препарата. Известно, что фуразолидон является высокотоксичным препаратом, способным поражать многие органы, в том числе и печень. Обращает на себя внимание то, что препарат назначен для лечения дисбактериоза — заболевания, которого нет в перечне показаний к назначению фуразолидона.

У ребенка появился жидкий стул без патологических примесей. Нельзя исключить, что причиной его возникновения был сульфат магния, который об-

ладает слабительными свойствами. Остается неясным, на каком основании поставлен диагноз «дисбактериоз» и почему для его коррекции выбран фуразолидон.

В данном случае не было учтено и то, что фуразолидон не рекомендуется применять у детей до 1 месяца из-за риска развития гемолитической анемии вследствие недостаточного развития ферментных систем у таких детей.

И хотя препарат был назначен ребенку двух месяцев, нельзя исключить наличия у него ферментной недостаточности, так как у больного отмечались признаки отягощенного анамнеза, что могло способствовать развитию данного осложнения.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что проблема НПР в результате ошибок врачей весьма актуальна для практического здравоохранения России. Примерно треть всех лекарственных осложнений можно считать ятрогенными, причем большинство из них является серьезными, требующими госпитализации или ее prolongации, приводящими к стойкой потере или снижению трудоспособности (инвалидности), представляющие угрозу для жизни и даже приведшие к смерти больных.

Если учесть тот факт, что сообщаемость о случаях возникновения НПР в нашей стране чрезвычайно мала и значительно уступает таковой в странах с развитой системой контроля безопасности лекарств (число сообщений на численность населения), то правомерно предположить, что мы имеем гораздо большее количество лекарственных осложнений, в том числе и связанных с ошибками врачей.

Основные направления в решении проблемы профилактики осложнений лекарственной терапии, связанных с врачебными ошибками. Анализ специальных исследований, посвященных вопросу изучения медицинских ошибок вообще и ошибок врачей в назначении лекарственных средств в частности, свидетельствует о том, что в их основе лежат недостатки системы подготовки и усовершенствования медицинских кадров в области фармакотерапии, несвоевременное и недостаточное предоставление медицинским и фармацевтическим работникам необходимой информации о возможных неблагоприятных побочных эффектах медикаментов, а также недостатки в организации и функционировании систем контроля безопасности лекарств [14, 15, 19].

Результаты проведенной нами работы позволяют предположить, что в основном те же причины определяют осложнения фармакотерапии и в нашей стране.

Для решения проблемы осложнений фармакотерапии вследствие врачебных ошибок нам представляется

целесообразным предложить следующие три основные направления:

1. Совершенствование преподавания фармакологии и клинической фармакологии в медицинских институтах (академиях, университетах) и институтах (академиях) усовершенствования врачей. При этом необходимо не только совершенствование соответствующих программ, но и методических приемов обучения. Студент и врач должны не только получить определенные знания, но и научиться ориентироваться в огромном числе поступающих на фармацевтический рынок лекарственных препаратов с тем, чтобы уметь рационально выбрать и грамотно назначать лекарство конкретному больному.

2. Предоставление медицинским и фармацевтическим работникам здравоохранения объективной независимой информации о возможных неблагоприятных реакциях на лекарственные средства, включая сведения о взаимодействии лекарств друг с другом и с биологически активными веществами.

3. Совершенствование системы контроля безопасности лекарств как на федеральном и региональном уровнях, так и непосредственно в лечебно-профилактических учреждениях. При этом весьма важным является наряду с использованием метода спонтанных сообщений внедрение в практику таких современных методов выявления неблагоприятных побочных эффектов лекарственных средств, как активный мониторинг, анализ реестров и баз данных, содержащих сведения о заболеваемости и смертности, анализ зависимости осложнений фармакотерапии от потребления лекарств.

В заключение необходимо отметить, что в изучении ятрогенных осложнений лекарственной терапии и их профилактике ведущую роль должны играть медицинские и фармацевтические работники практи-

ческого здравоохранения. Ни в коем случае нельзя «загонять» проблему ошибок при фармакотерапии вглубь и прятать ее.

Практика и отдельные исследования показали, что именно боязнь обвинения в некомпетентности и возможного наказания больше всего препятствуют активному участию в этой работе большинства специалистов [20]. В связи с этим на всех уровнях системы здравоохранения должна быть создана деловая доброжелательная атмосфера экспертизы сообщений об осложнениях лекарственной терапии с целью выявления наиболее типичных ошибок, причин их возникновения и разработки мер их предотвращения, а не с целью наказания за прошлые ошибки.

Участие врачей, медицинских сестер, провизоров и фармацевтов в этой работе является их гражданским и профессиональным долгом и в конечном итоге может спасти жизнь и сохранить здоровье тысячам людей. Не случайно в «Этическом кодексе врача», одобренном на II Пироговском съезде, сказано, что сообщение о побочных действиях лекарств является профессиональным долгом медицинского работника.

Abstract

The problem of adverse drug events is very actual problem at present. Its prevalence causes deep concernment in practitioners and patients. The popularization of spontaneous messages method is the first attempt in this course. Besides that it is impossible to solve the problem of medical mistakes without medical society involvement. That is why this problem requires a big attention and the specialist's employment. One of the main factors is the practitioner's activity in the accounts of adverse drug effects and medical mistakes. Only such information might be the base of recommendations for medical workers and can prevent iatrogenic drug complications.

ЛИТЕРАТУРА

1. Quality of Health Care in America Committee. The Institute of Medicine Report on Medical Errors: Misunderstanding Can Do Harm. Med. Gen. Med., September 19, 2000.
2. Seeger J.D., Kong S.X., Schumock G.T. Characteristics associated with ability to prevent adverse drug reactions in hospitalized patients. Pharmacotherapy, 1998, Nov-Dec, 18(6), 1284-1289.
3. Johnson J.A., Bootman J.L. Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model // J. Arch. Intern. Med., 1995, Oct. 9; 155 (18), 1949-1956.
4. Imbs J.L., Pouyanne P., Haramburu F. et al. Jatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. Regional Centers of Pharmacovigilance. Therapie 1999; 54 (1), 21-27.
5. Muehlberger N., Schneeweis S., Hasford J. ADRs Monitoring. Pharmacoepidemiology and drug safety, 1997, 6, Suppl.3, 71-77.
6. Pirmohamed M., Breskenridge A.M., Kitteringham N.R. et al. Adverse drug reactions. BMJ, 1998, 316, 1295-1298.
7. UK Department of Health. An organization with a memory. 2000, December.
8. Moore N.D., Lecointre D., Noblet C. et al. Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. Br. J. Clin. Pharmacol. 1998, 45 (3), 301-308.
9. Leape L., Brennan T., Laird N. et al. The nature of adverse events in hospitalized patients: Results of the Harvard Medical Practice Study. New Engl. J. Med., 1991, 324, 377-384.
10. Billings C. Incident reporting systems in medicine and experience with the aviation safety reporting systems. A Tale of Two Stories: Contrasting Views of Patient Safety. National Patient Safety Foundation, American Medical Association, Chicago Illinois, 1998.
11. Olsen P.M., Lorentzen H., Thomsen K., Fogtmann A. Medication errors in a pediatric department. Ugeskr. Laeger. 1997, Apr 14, 159 (16), 2392-2395.
12. Adverse Drug Events. Substantial problem but magnitude uncertain. US General Accounting Office. 2000, February, 1-12.
13. Wilson R., Runciman W., Gibberd R. et al. The quality in Australian health care study. Med. J. Aust., 1995, 163, 458-471.
14. Quality of Care Patient Safety. WHO, 2002, Resolution EB, 109, 16.
15. Thomas P., Lombardi D. Closing the Loop - Implementing Quality Improvement Processes and Advances in Technology to Decrease Medication Errors. FASHP.
16. Астахова А.В., Ленский В.К. Проблемы безопасности лекарственных средств в России // Фармацевтический мир, 1997, №2, 10-12.
17. V Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» // Безопасность лекарств. 1998, № 2, с. 14-15.
18. Истратов С.Ю., Брайцева Е.В., Вартачан И.П. Взаимодействие лекарственных средств // Новая аптека, 2000, № 9, с. 34-38.
19. Vincent C., Knox E. Clinical risk modification, quality, and patient safety: interrelationships, problems, and future potential. Best. Pract. Benchmarking. Healthc. 1997, Nov-Dec, 2(6), 221-226.
20. Williams D., Kelly A., Feely J. Drug interactions avoided a useful indicator of good prescribing practice. Br. J. Clin. Pharmacol. 2000, Apr, 49(4), 369-372.

Терапевтический лекарственный мониторинг

А.В. Соколов

Кафедра клинической фармакологии с лабораторией фармакокинетики РГМУ, Москва

Одной из основных задач, стоящих перед клинической фармакокинетикой, является поддержание оптимальной концентрации лекарства в месте действия – оптимизации фармакотерапии. Особенно это касается препаратов, имеющих узкий терапевтический коридор (некоторых антибиотиков, антиаритмиков, циклоспоринов, антиконвульсантов и др.). Эта задача решается с помощью терапевтического лекарственного мониторинга (Therapeutic Drug Monitoring). Для целого ряда лекарственных препаратов назначение так называемых средних доз без учета знания концентрации препарата в крови может приводить к непредсказуемым последствиям. На чем основываются основные принципы проведения терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ)? После введения препарата в организм его молекулы в месте действия должны находиться в равновесии с молекулами этого препарата в крови. Это означает, что оптимальному терапевтическому эффекту должна соответствовать некая средняя концентрация (или средний диапазон концентраций) препарата в крови пациента. На стадии разработки новых лекарственных препаратов проводятся обязательные фармакокинетические исследования, позволяющие выяснить оптимальный «терапевтический коридор» для многих лекарств, который можно сформулировать как диапазон концентраций препарата в крови, в пределах которого существует достаточно высокая вероятность получения положительного эффекта и достаточно низкая вероятность появления нежелательных побочных и токсических эффектов.

Врач при назначении лекарства должен решить две основные задачи безопасной фармакотерапии:

- достижение положительного эффекта,
- избежание отрицательных последствий при приеме назначаемого препарата.

Знание терапевтических границ во многих случаях облегчает задачи врача в выборе оптимальных схем применения лекарственного средства. Однако простое измерение значений концентраций в крови пациента не всегда обеспечивает успешный результат, даже если речь идет о препарате, терапевтические рамки которого хорошо известны и можно по двум-трем измерениям рассчитать необходимую дозировку и интервалы дозирования. Использование современных подходов с применением определенного программного обеспечения дает возможность значительно продвинуться в оптимизации фармакотерапии.

По мнению многих авторов, для любого препарата не существует «терапевтических коридоров», одинаковых для всех без исключения пациентов, или опубликованные терапевтические рамки для некоторых препаратов слишком велики. Известны случаи, когда положительный терапевтический эффект достигался при меньших концентрациях препарата в крови, чем нижняя граница терапевтического коридора. Встречаются случаи получения положительного эффекта при отсутствии токсических и иных проявлений при концентрациях препарата выше верхней границы терапевтической зоны. Следует отметить, что такие случаи встречаются довольно редко. Однако не учитывать подобные ситуации, по-видимому, нельзя.

Что же предпринимать врачу в таких случаях? Тут

могут быть два подхода — действовать методом последовательного приближения подбирать оптимальную дозировку и интервалы или использовать индивидуальный фармакокинетический подход к данной проблеме. Попробуем проанализировать, в каких конкретных ситуациях необходимо проводить фармакокинетическую исследования по оптимизации фармакотерапии, учитывая при этом, что подобные исследования достаточно сложны и дороги.

Такие исследования имеет смысл проводить, на наш взгляд, в следующих ситуациях:

- при значительной межиндивидуальной вариации фармакокинетических параметров препарата, приводящей к существенным различиям в конкретных значениях стационарных концентраций в крови пациента (особенно важно внимательно относиться к фармакотерапии у детей, у которых имеются существенные различия в массе тела и скорости метаболизма; нельзя не учитывать и половые различия);
- при нелинейной кинетике препарата нет прямой зависимости между дозой препарата и концентрацией препарата в крови в пределах терапевтического уровня (например, в случае применения фенитоина);
- при очень узком терапевтическом коридоре (опасность получения нежелательных побочных и токсических проявлений);
- при специфическом контингенте пациентов (беременные и кормящие женщины, лица пожилого возраста, грудные дети и т.д.), у которых фармакокинетические параметры, а значит, и границы безопасного терапевтического коридора, значительно отличаются от обычных известных средних значений;

- при нарушениях функции почек, печени или ЖКТ, влияющих на фармакокинетические параметры;
- при политерапии, когда нельзя исключить взаимодействия нескольких препаратов и трудно смоделировать процессы, приводящие к нормализации фармакокинетических параметров;
- при сомнении в регулярности приема препарата пациентом.

Существует довольно много различных способов оптимизации фармакотерапии с помощью различного рода номограмм, различных графических методов и применением более современных методов, основанных на использовании современных фармакокинетических компьютерных программ, которым и следует, на наш взгляд, отдавать предпочтение в особо сложных случаях. Важно применение таких программ в случаях нелинейной кинетики препарата при наличии минимального количества значений концентраций, когда еще не достигнуто стационарное распределение препарата в организме человека.

Анализ лекарственных препаратов в биологических пробах. Основой для получения различных фармакокинетических параметров является определение концентраций лекарственного вещества в различных биологических жидкостях (кровь, моча, спинномозговая жидкость, амниотическая жидкость и др.) в определенные моменты времени после приема препарата. Выбор объекта исследования зависит от многих факторов. В первую очередь, он определяется доступностью исследуемого материала. Как правило, наиболее удобными объектами исследования являются кровь и моча. Исследования уровня концентраций лекарств в крови – наиболее распространенный фармакокинетический подход для оптимизации фармакотерапии еще и потому, что фармакокинетические параметры, полученные в этом случае, можно коррелировать с данными биохимического анализа крови пациента.

Существует большое число самых различных методов определения концентраций лекарств в биологических жидкостях: хроматографические, микробиологические, спектрофотометрические, полярографические, иммунологические (радиоиммунные, иммуноэнзимные), радиоизотопные и другие методы, основанные на различных физико-химических свойствах исследуемых материалов. Все вышеназванные методы достаточно хорошо описаны в мировой литературе и довольно широко применяются при проведении ТЛМ. Безусловно, каждый метод определения концентрации обладает определенными достоинствами и недостатками.

Требования, предъявляемые к методу в нескольких словах, следующие: чувствительность определения, экспрессность анализа, точность анализа, возможность работы с малым объемом биоматериала, стоимость анализа.

Иммунологические методы, к безусловным достоинствам которых можно отнести относительную простоту и экспрессность проведения непосредственных измерений, занимают по праву одно из ведущих мест. Однако необходимо знать, что применение подобных

методов сопряжено с определенными трудностями: необходимы специальная аппаратура и наборы, существующие далеко не для всех лекарственных средств, для которых ТЛМ остро необходим. Кроме этого, стоимость наборов достаточно высока и определение, даже разовое, обходится достаточно дорого. Далее, как правило, все наборы выпускаются различными зарубежными фирмами и, раз познав всю простоту и легкость решения проблемы, вы становитесь «заложником» фирмы-производителя.

Применение микробиологических методов в нашей стране, как правило, ограничивается исследованием достаточно широкого диапазона антибиотических средств. Но, следует учитывать, что ни о какой экспрессности, чувствительности и точности при использовании данного метода речь идти не может.

Применение таких методов, как полярографические, различные фотометрические методы при проведении ТЛМ нецелесообразно из-за высокой специфичности данных методов, недостаточно высокой чувствительности определения, связанной с целым рядом факторов и достаточно малой универсальностью применения.

Гораздо более перспективно в существующих условиях использовать различные хроматографические методы анализа лекарств. Преимущества данных методов налицо – высокая чувствительность и точность определения, огромная универсальность применения (с помощью хроматографических методов возможно исследование более 95% всех лекарственных средств, используемых в современной фармакотерапии), достаточно большая экспрессность, возможность быстрого переключения с определения одного препарата на другой (при условии наличия метода определения), относительно невысокая стоимость анализа (закрывающаяся в малых количествах используемых реактивов и прочих затратах). Конечно, при применении хроматографических методов необходимо иметь аппаратуру, которая имеет достаточно высокую стоимость и высококвалифицированных специалистов анализа. Однако при проведении массовых анализов эти затраты, как правило, довольно быстро окупаются.

Когда-то выдающийся французский ученый XIX века Клод Бернар сказал: «Создание хорошего метода приносит иногда науке больше пользы, чем высокие теоретические соображения». Яркой иллюстрацией этой мысли является появление хроматографии. Рассмотрим основные принципы проведения хроматографического анализа.

В 1903 г. русский ученый М.С. Цвет, изучая хлорофилл, должен был найти доказательства выдвинутого им предположения о сложности состава хлорофилла, который до этого считался индивидуальным веществом. В 1906 г. на собрании Московского общества естествоиспытателей М.С. Цвет сделал доклад о своей работе, в результате которой были выделены составляющие хлорофилл-компоненты. Одновременно М.С. Цвет изложил разработанный им новый метод разделения сложных веществ.

Со времени открытия метода хроматографического анализа принципы, заложенные в основу этого метода разделения сложных смесей химических веществ, по сути не изменился. В основе его лежит принцип различия в сорбционной способности каждого химического вещества на том или ином сорбенте (веществе с большой адсорбционной емкостью). Продвигаемая носителем (элюентом) вдоль сорбента смесь веществ из-за разной величины адсорбционных свойств в одних и тех же условиях подвергается разделению (подобно разделению по температурам кипения, которое происходит при перегонке). При этом слой сорбента может находиться в виде тонкого слоя на пластинке, а продвигать смесь веществ может растворитель (или смесь растворителей) за счет капиллярных сил. В этом случае данный метод разделения будет называться тонкослойной хроматографией (ТСХ), сорбент может быть упакован в достаточно тонкую стеклянную или металлическую трубку, а анализируемая смесь продвигается вдоль колонки либо газом (газ-носитель) и тогда метод называется «газовая хроматография» (ГХ), либо потоком растворителя (смесью растворителей), подаваемого в колонку под давлением (иногда довольно значительным) с помощью насоса - в этом случае мы имеем дело с жидкостной хроматографией (ВЭЖХ).

Проведя хроматографическое разделение, необходимо обработать полученные данные, определить, что мы получили в результате анализа и в каком количестве, т.е. провести качественный и количественный анализы. Такие анализы проводятся обычно с помощью приборов, называемых детекторами, а запись полученного сигнала осуществляется с помощью электронных интеграторов, самописцев или современных компьютерных программ в виде аналоговой формы электронного сигнала детектора. В результате мы получаем хроматограмму - картину разделения, где каждому разделенному веществу соответствует индивидуальный пик. Для проведения количественного определения полученные пики обесчитываются, калибруются и с помощью различных электронных устройств оператор получает полную количественную картину состава исследованного образца. Таким примерно образом проводится обычный хроматографический анализ многокомпонентных смесей.

Для успешного решения задач количественного анализа хроматографическими методами необходимо проводить достаточно сложные процедуры подготовки проб для анализа.

Вопросы подготовки проб, выбора метода анализа, разработки метода, количественной обработки полученных данных требуют серьезного отношения и использования профессионально подготовленных специалистов. Собственно весь процесс проведения любых фармакокинетических исследований предполагает использование специалистов самого различного уровня - врачей, биохимиков, химиков-аналитиков, математиков. От тщательности проведения каждого отдельного этапа зависит результат всей работы.

Большинство фармакокинетических методов исследования базируется на изучении уровня концентрации того или иного препарата в крови пациента. При возникновении той или иной фармакокинетической задачи перед исследователем возникает вопрос: каким методом предстоит воспользоваться - ГЖХ, ТСХ, ВЭЖХ, ГХ-МС, иммунным, радиологическим, полярографическим или каким-либо другим.

Большое внимание следует уделять вопросам подготовки и обработки биологических проб для анализа. От того, какой биологический объект будет изучаться, зависит как выбор метода анализа, так и способ его проведения. От того, каким методом предстоит воспользоваться, зависит многое, например способ подготовки проб для анализа.

В основном процесс подготовки проб для анализа сводится к следующим процедурам:

1. Получение сыворотки крови.
 2. Извлечение препарата в удобной для анализа форме (одно- или многократная экстракция препарата химическими растворителями или процесс осаждения белков тем или иным реагентом. В последнем случае необходимо помнить, что при осаждении белков сыворотки крови происходит разбавление образца, что влияет на чувствительность метода анализа).
 3. Сохранение образца в виде сывороточных экстрактов, сыворотки крови, упаренных образцов в сухом виде и т.д. для последующего хроматографического анализа.
- Следует помнить, что при проведении фармакокинетических исследований некоторые препараты довольно быстро подвергаются биотрансформации (окислению, гидролизу и т.п.). Исходя из этого, каждый исследователь определяет минимальные и максимальные сроки проведения анализа. В процессе разработки метода следует также рассмотреть и исключить (или по возможности стандартизировать) все возможные варианты потерь вещества при проведении основных и вспомогательных операций, чтобы избежать ошибок в анализе.

Как же осуществляется выбор метода анализа лекарственного препарата? Очень часто этот выбор зависит от наличия той или иной аппаратуры в распоряжении исследователя. Требования, предъявляемые к выбранному методу анализа, можно сформулировать следующим образом.

Метод анализа должен быть достаточно чувствительным для получения надежных результатов, воспроизводимым, дешевым и достаточно экспрессным. Процесс подготовки проб для анализа не должен занимать много времени и должен быть достаточно простым и воспроизводимым. Выбранный метод должен обладать большой производительностью.

Примерно такие же процедуры необходимы при проведении газо-хроматографического анализа, с той лишь разницей, что при данном анализе практически исключена возможность анализа водосодержащих проб. Кроме того, при проведении подобного анализа

возникает необходимость применения высокочистых сжатых газов (азот, гелий, водород и воздух), что соответственно удорожает весь анализ.

Итак, мы знаем пути получения точных данных по уровню концентрации лекарственного препарата в той или иной биологической среде. Эти данные необходимо использовать при проведении фармакокинетических исследований в клинических условиях. Крайне важной областью применения этих данных и является терапевтический лекарственный мониторинг.

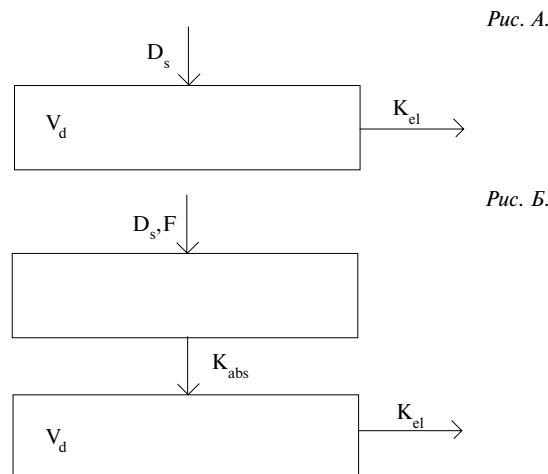
Основные понятия фармакокинетики. Интенсивность эффекта применяемого препарата находится в прямой зависимости с его концентрацией в месте действия. К сожалению, далеко не всегда возможно определение концентрации препарата в месте действия. Однако если принять предположение, что концентрация препарата в месте действия находится в зависимости от его уровня в каком-либо другом объекте, задача расчета достижения оптимальной концентрации препарата в месте действия представляется вполне достижимой. Описать все детали процесса распределения препарата в организме, во всех органах и тканях практически невозможно, или, по крайней мере, очень сложно. Однако это не всегда является необходимым. Во многих случаях бывает достаточно чисто формально представить организм в виде одной или более камер (компарментов), определить связи между этими камерами и составить материальный баланс. При этом появляется возможность составить достаточно упрощенные математические модели кинетики изучаемого препарата, в состав которых входит лишь ограниченное число измеряемых параметров. Такой упрощенный подход к математическому моделированию позволяет составлять довольно точные математические прогнозы получения желаемого уровня концентрации препарата в месте действия, основываясь на использовании хорошо разработанного математического аппарата и теории оптимизации. Такое моделирование называется камерным, или компартментным. При этом камера — это та часть организма, в которой препарат распределен равномерно. Для целей фармакокинетического анализа выбирается такое минимальное число камер, которое в данном случае необходимо для составления модели по имеющимся ограниченными опытными данными.

Минимальным количеством камер, как это можно предположить, является единица. Математическая модель при этом будет однокамерной. При однокамерной модели предполагается некая фармакокинетическая однородность всех тканей, в которые проник препарат. Иными словами, предполагается, что сразу после введения препарата его концентрация в этой единственной камере становится равновесной и убывает по моноэкспоненциальному закону без видимой фазы распределения. В соответствии с законами линейной кинетики скорость изменения количества препарата в этой единственной камере пропорциональна его количеству в камере. Для того чтобы перейти от количества препарата в камере к его концентрации, вводят коэффициент пропорци-

ональности, который называют *кажущийся объем распределения* препарата (не эквивалентен физиологическому объему тканей камеры). Объем распределения препарата (V_d) является одним из наиболее важных фармакокинетических параметров и обычно рассчитывается на массу тела (л/кг). Величина объема распределения в рамках однокамерной модели при внутривенном введении равна такому условному объему жидкости, в котором нужно растворить всю попавшую в организм дозу препарата, чтобы получилась концентрация, равная начальной концентрации в крови (C_0).

При различных способах введения препарата структура однокамерной модели может быть представлена двумя различными вариантами.

Внутривенное введение или постоянная инфузия (рис. А) или постепенное введение препарата в камеру (рис. Б) из некоторого депо (при этом учитывается процесс абсорбции при внесосудистом введении).



При поступлении препарата в системный кровоток из депо его концентрация постепенно возрастает, достигая максимального значения C_{max} в момент времени T_{max} и затем начинает убывать. Если считается, что процесс абсорбции имеет линейный характер (скорость процесса прямо пропорциональна количеству или концентрации препарата в системе), то скорость этого процесса характеризуется константой скоростью абсорбции k_{abs} , измеряемой в 1/ч. В случае линейного процесса эту константу можно выразить через период полувсасывания $T_{1/2 abs}$ — время, за которое всасывается половина введенной дозы препарата:

$$k_{abs} = \ln 2 / T_{1/2 abs}$$

При внесосудистом введении лекарства не все количество препарата попадает в системный кровоток, поэтому в фармакокинетике пользуются термином **биодоступность** — **F**. Биодоступность характеризует ту часть введенной дозы препарата, которая достигает системного кровотока. Определяется биодоступность при сравнении площадей под кривой «концентрация — вре-

мя» - AUC для исследуемого препарата и препарата сравнения:

$$F = \frac{AUC_{\text{test}}}{AUC_{\text{standard}}}.$$

Биодоступность бывает относительная и абсолютная. Когда в качестве стандарта используют данные о внутривенном введении этого же препарата, а в качестве тестового препарата — данные о внесосудистом введении, то речь идет об **абсолютной биодоступности**. Если же используются данные о внесосудистом введении различных лекарственных форм одного и того же препарата, например изготовленных разными фирмами, то речь идет об оценке **относительной биодоступности**. При этом в качестве стандарта выбирается хорошо известный лекарственный препарат. В рамках однокамерной модели при внутривенном введении площадь под кривой «концентрация — время» выражается следующим образом:

$$AUC = C_0 / K_{el}.$$

Площадь под фармакокинетической кривой пропорциональна дозе препарата, попавшей в организм, обратно пропорциональна общему клиренсу препарата и связана с величиной объема распределения выражением:

$$V_d = D / (K_{el} \cdot AUC),$$

где D — однократная доза препарата, введенная внутривенно.

Очень важно отметить, что параллельно с процессом абсорбции происходит процесс выведения препарата — **элиминация**. Элиминация препарата, как правило, складывается из двух процессов — биотрансформации (или метаболизма) и экскреции препарата. Метаболическое превращение препарата происходит главным образом в печени (за счет работы ферментов, которые гидролизуют, окисляют, восстанавливают, алкилируют, ацетируют и т.п. лекарство). Часто продукт метаболической деятельности организма обладает большей активностью, чем введенное лекарство (новокаиномид, эналаприлат и др.).

При линейном характере процесса выведения в рамках однокамерной модели элиминация препарата описывается моноэкспоненциальной зависимостью и характеризуется константой скоростью элиминации K_{el} (1/ч). Этот параметр в общем виде представляет собой сумму скоростей выведения почечным и непочечным путями. Для однократного внутривенного введения дозы препарата D уменьшение концентрации препарата в единственной камере происходит в соответствии с уравнением:

$$C(t) = \frac{D}{V_d} \exp(-K_{el} \cdot t).$$

Для такой модели может использоваться и другой показатель, характеризующий процесс выведения препарата — период полуэлиминации, всем хорошо известный параметр $T_{1/2}$, который связан с константой скорости элиминации выражением:

$$T_{1/2} = 0,693 / K_{el}.$$

Количественную оценку элиминируемого препарата дает клиренс (Cl) — объем крови, очищаемый от препарата в единицу времени (мл/ч или л/ч). Для препаратов, которые быстро распределяются и чье поведение может быть описано в рамках линейной модели, клиренс определяется выражением:

$$Cl = V_d \cdot K_{el}.$$

При линейном характере процессов абсорбции и элиминации изменение концентрации препарата во времени после однократного внесосудистого приема описывается уравнением:

$$C(t) = \frac{K_{abs} \cdot F \cdot D}{V_d (K_{abs} - K_{el})} [\exp(-K_{el} \cdot t) - \exp(-K_{abs} \cdot t)].$$

Таким образом, при определенных значениях биодоступности препарата (F) и получаемой пациентом дозы (D) форма фармакокинетической кривой определяется соотношением основных параметров кинетики — V_d , K_{abs} и K_{el} .

Если препарат вводится в постоянной дозе через фиксированные интервалы времени, меньшие, чем время элиминации препарата, то его концентрация в крови возрастает ступенчатым образом, а затем наступает период, когда в каждом интервале между приемом очередных доз препарата количество всасываемого препарата равно количеству элиминируемого. Это состояние называется стационарным или **Steady state**, а концентрация, достигнутая при этом, называется стационарной и обозначается C_{ss} . При одной и той же скорости абсорбции чем длиннее период полуэлиминации или полувыведения препарата по отношению к интервалу дозирования, тем медленнее достигается стационарный уровень. Иными словами, чем больше $T_{1/2}$ выведения препарата, тем больше времени потребуется для достижения стационарного уровня концентрации. На практике принято считать, что состояние равновесия достигается по прошествии 4-5 периодов полувыведения препарата. Для выбора оптимального интервала дозирования препарата очень важна информация о ширине терапевтического коридора (или о максимально допустимой амплитуде колебаний концентрации препарата в крови) и о

временах полувыведения. Целью врача является удерживать концентрацию препарата в рамках этого коридора, подбирая оптимальные интервалы дозирования (τ).

Изменение концентрации препарата во времени при многократном введении одинаковых доз (D) через равные промежутки времени (τ) в стационарном режиме описывается уравнением:

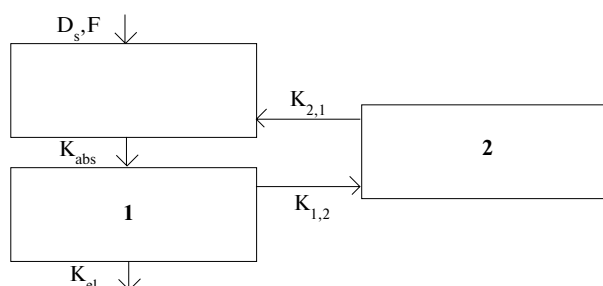
$$C_{ss}(t) = \frac{k_{abs} F D}{V_d (k_{abs} - k_{el})} \left[\frac{\exp(-k_{el} t)}{1 - \exp(k_{el} \tau)} - \frac{\exp(-k_{abs} t)}{1 - \exp(-k_{abs} \tau)} \right]$$

В том случае, если определенную концентрацию в крови необходимо создать немедленно и затем поддерживать ее на этом уровне, дается нагрузочная доза препарата, а затем — поддерживающие.

В тех случаях, когда с помощью простейших однокамерных моделей на основе экспериментально полученных данных не удается приемлемо описать процессы, применяются двухкамерные (и более) модели. При этом считается, что в первой камере происходит быстрое распределение препарата и затем более медленный обмен с другой (или другими) периферической камерой. В таких случаях так же, как и при однокамерных моделях, строятся дифференциальные уравнения материального баланса. Эти многокамерные модели с помощью таких уравнений могут описывать различные варианты введения препарата. Например, двухкамерная модель может быть схематично изображена в виде центральной и периферической камер, отличающихся скоростями взаимного проникновения препарата (Рис. В).

Рис. В.

Схема двухкамерной модели для внесосудистого введения препарата



При использовании таких моделей появляются дополнительные параметры — константы скоростей обмена между камерами ($K_{2,1}$ и $K_{1,2}$). Теперь, зная фармакокинетические параметры, могут быть составлены уравнения для двух и более камер и соответственно построены фармакокинетические кривые для этих камер.

При приеме препарата через определенные, равные между собой промежутки времени в крови вскоре появляется так называемый плато-эффект, т.е. устанавливается постоянный уровень препарата. Величину этого уровня можно оценить по приближенному уравнению:

$$C_{cp} \approx 1,5 * D * F * t_{1/2} / V_d * \tau,$$

где F — доля препарата, всосавшаяся в организм при пероральном приеме (меняется от 0 до 1); τ — интервал между дозированием лекарства.

Для оценки скорости изменения концентрации препарата в крови в процессе лечения можно рассчитать число повторных приемов, которые создадут концентрацию, отличающуюся от стационарной не более чем на 10%. Подобные расчеты возможны при условии, что в течение курса лечения величина $k_{эл}$ существенно не изменяется (препараты, для которых не отмечены явления индукции или угнетения метаболизирующих ферментов).

Таким образом, мы убедились, что фармакокинетические методы позволяют произвести расчет оптимальной и индивидуальной дозировки препарата. При этом должны выполняться следующие условия:

1. Концентрация препарата в крови должна достигнуть желаемого стабильного уровня сразу после первичного приема (C_{ss}^0).
2. Минимальная концентрация препарата в крови, т.е. концентрация перед очередным приемом, не должна быть ниже эффективной терапевтической концентрации ($C_{эф}$).
3. Максимальная концентрация препарата не больше безопасной концентрации (C_s).

Для выполнения этих условий можно вывести следующие уравнения для расчета начальной дозы D_n и поддерживающих доз D_n :

$$D_n = C_{эф} V_d e^{k_{эл} \tau} / f.$$

$$D_n = C_{эф} V_d (e^{k_{эл} \tau} - 1) / f.$$

Для безопасного лечения рассчитанными дозами интервалы между приемами препарата (t) должны быть не больше максимального интервала (t_{max}):

$$\tau_{max} = 3,33 t_{1/2} \lg [1 + \Psi(S-1)],$$

где Ψ — специальный безразмерный параметр, S — характеристика терапевтической широты препарата $S = C_s / C_{эф}$. Величина Ψ рассчитывается по специальным таблицам или экспериментальным данным. Однако подобные расчеты можно с достаточной надежностью вести и по уравнению:

$$\tau_{max} \approx 1,3 + S(0,24 + 0,53 t_{1/2}).$$

Эта зависимость вполне логична — чем медленнее выводится препарат (чем больше $t_{1/2}$), тем реже его дозировка. Учитывая, что значения τ_{max} являются по определению максимально допустимыми интервалами между дозированием препарата, при расчете начальных и поддерживающих дозировок следует пользоваться меньшими значениями t , при этом достаточно хорошие

результаты достигаются при использовании величины τ , равной примерно половине $\tau_{\max}$.

Все, что мы рассмотрели в смысле фармакокинетического моделирования, основано на предположении о линейной кинетике, которое может быть сформулировано следующим образом:

- фармакокинетические параметры не зависят от дозы препарата,
- площадь под фармакокинетической кривой пропорциональна дозе при любом способе введения,
- количество препарата в камерах также пропорционально дозе препарата.

В случае невыполнения хотя бы одного из этих условий фармакокинетические данные необходимо описывать нелинейными моделями.

Одной из наиболее распространенных нелинейных фармакокинетических моделей является однокамерная (или двухкамерная) модель, элиминация препарата из центральной камеры которой происходит в результате метаболизма в соответствии с законом Михаэлиса-Ментен:

$$dC/dt = - V_{\max} * C(t) / \{K_m + C(t)\},$$

где $C(t)$ — концентрация препарата, $V_{\max}$ — максимальный объем продуктов метаболита, K_m — константа Михаэлиса (параметры Михаэлиса-Ментен). При этом, если процесс метаболизма далек от насыщения, кинетика выведения становится аналогичной линейной однокамерной модели со скоростью выведения: $V_{\max} / K_m$. Если метаболизм носит насыщенный характер (высокие концентрации препарата в крови), процесс описывается кинетикой нулевого порядка:

$$dC/dt = - V_{\max}.$$

Следует учитывать, что в некоторых случаях большую роль играет активность метаболитов. Так, при анализе связи между антиаритмическим эффектом новокаинамида и его стационарными уровнями необходимо обязательно учитывать присутствие в крови его активного метаболита N-ацетилновокаинамида, который выводится из организма в 2-3 раза медленнее самого препарата. Незнание этого может привести к интоксикации.

Большое значение имеют методы определения концентрации препарата в крови, о которых мы уже говорили. При спектрофлуорометрическом определении хинидина определяется суммарный уровень как самого препарата, так и его малоактивных метаболитов, что приводит к искажению результатов, давая завышенные почти вдвое значения концентраций.

Для значительного числа лекарственных препаратов обнаруживается достаточно высокая линейная корреляция между величиной наблюдаемого фармакологического эффекта и уровнем препарата в крови, т.е. имеет место зависимость:

$$E = a * C_p + b,$$

где E — терапевтический эффект, C_p — концентрация препарата в крови. Например, антиаритмический эффект новокаинамида хорошо коррелирует с концентрацией препарата в крови (коэффициент корреляции $r = 0,81-0,92$). При исследовании бронхорасширяющего действия теофиллина у больных с астмой эффект выражался в изменении объема легких при максимальном выдохе. Для анализа связи эффекта с концентрацией теофиллина в крови было выведено уравнение:

$$E = 63\% * C_p / 10 + C_p.$$

Это выражение позволяет сделать несколько важных для клиники выводов:

- даже при максимально возможном эффекте теофиллин у больных астмой не сможет полностью нормализовать функцию органов дыхания в связи с необратимой обструкцией дыхательных путей,
- создание в крови уровня теофиллина, равного 10 мкг/мл, приведет к улучшению исходного объема легких (31,5% нормального уровня, при этом обычно наблюдается степень бронходилатации, достаточная для снятия астматического приступа), в то же время увеличение концентрации теофиллина вдвое приведет к незначительному увеличению эффекта, но создаст опасность интоксикации.

Известны два принципиально различных типа ситуаций, в которых проведение ТЛМ может оказаться достаточно полезным.

1. Терапия проводилась в течение достаточно длительного времени и уже имеются клинические данные о реакции пациента на проводимую терапию. В этом случае ТЛМ может помочь избежать возможных побочных эффектов, а в случае неэффективности проводимой терапии ТЛМ ответить на вопрос о получении лучшего эффекта при изменении режима дозирования.

2. Выбор начального режима дозирования, когда реакция пациента на назначаемый препарат еще не известна. Основная задача здесь — прогнозирование индивидуальной кинетики на основе априорной информации лишь о фармакокинетике данного препарата у «среднего» пациента. При этом учитываются масса тела, рост, пол, возраст, почечная функция данного пациента. Таким образом стараются подобрать начальный режим дозирования, чтобы прогнозируемая концентрация держалась в пределах терапевтического коридора.

В обоих случаях следует отметить, что основная цель — создание уровня препарата в крови, которого вы хотели бы достичь в ходе данной терапии. Выбор этого оптимального уровня в любом случае остается за лечащим врачом, а фармакокинетический подход, программное обеспечение лишь помогают рассчитать наилучший режим для достижения поставленной врачом цели.

По мнению многих авторов, существует два абсолютных показания для проведения ТЛМ антиконвульсан-

тов: отсутствие положительного эффекта при регулярном получении пациентом средних и высоких доз препарата и клинических проявлениях побочных эффектов.

По нашему мнению, ТЛМ может оказаться полезным в следующих ситуациях:

- при первом визите к врачу при получении ранее антиконвульсантной терапии для определения создавшегося уровня препарата в крови;
- для определения стационарной концентрации после назначения препарата или корректировке терапии;
- для определения стационарной концентрации после назначения или отмены других препаратов при комбинированной терапии;
- рутинное исследование 1-2 раза в год после достижения положительных результатов от проводимой терапии (чаще для детей, получающих фенитоин из-за риска аккумуляции препарата);
- при беременности;
- при решении вопроса о прерывании терапии.

При проведении ТЛМ антиконвульсантов для обоснования его необходимости мы основывались на наличии или отсутствии корреляционной связи между дозой препарата и его концентрацией в крови у различных пациентов и всей популяции в целом. Если при исследовании выявляется слабая связь или, напротив, достоверной корреляционной связи нет вообще, это означает, что на основе средних фармакокинетических параметров невозможно составить правильный прогноз по уровню препарата по вводимой дозе. В таком случае необходима индивидуализация дозирования на основе мониторинга. Исследование реакций конкретного пациента на различные дозы препарата стало возможно потому, что наши популяции включали различных пациентов, уровни препаратов в крови которых определялись в различные периоды терапии при различных дозах. Это означает возможность прогноза (с достаточной точностью) уровня препарата в крови при получении пациентом других дозировок. Для проверки работоспособности наших прогнозов уровня исследуемого препарата мы использовали, как правило, данные двух значений концентрации (перед очередным приемом препарата и через несколько часов после приема). По результатам анализа сделанных прогнозов можно сделать вывод, что изменение уровня определяемых нами антиконвульсантов в крови конкретного пациента при изменении терапии может быть достаточно хорошо предсказано даже на основании всего двух измерений концентрации препарата.

ТЛМ антиконвульсантов будет давать положительный эффект лишь в том случае, если он проводится грамотно (это предполагает качественное определение концентраций препаратов в крови, правильный выбор моментов взятия образцов крови, применение адекватных методов расчета, тщательное ведение документации). Документироваться должна следующая информация:

- проводимая терапия до начала мониторинга;

- схема дозирования при любых назначениях или отмене препарата;
- уровни концентрации препарата;
- частота и тяжесть приступов при различных схемах дозирования;
- наличие побочных эффектов.

Оптимизация фармакотерапии должна проводиться на основе анализа всей этой конкретной информации, а не только на основании формальных расчетов, исходя из 1-2 измерений уровня препарата в крови.

Как уже указывалось, огромное значение ТЛМ приобретает при лечении эпилепсии. Нами разработаны методы определения практически всех антиконвульсантов в крови человека, которые применяются при терапии данного заболевания (карbamазепин, дифенин, суksилеп, фенобарбитал и его производные, вальпроевая кислота и вальпроаты). Методы определения препаратов основаны на применении ВЭЖХ. Разработанные методы позволяют оперативно и с большой точностью проводить анализы (полное время одного анализа на содержание антиконвульсантов не превышает 1,5 ч), что, в свою очередь, дает возможность заниматься оперативной коррекцией дозировки препаратов, выбирать необходимые интервалы дозирования, одним словом – оптимизировать фармакотерапию данного заболевания.

С помощью методов популяционного моделирования мы проанализировали результаты мониторингирования основных антиэпилептических средств при монотерапии, а также некоторых их сочетаний при политерапии для различных возрастных групп больных эпилепсией. Изучалась фармакокинетика таких широко применяемых препаратов, как карbamазепин, фенобарбитал, фенитоин и производные вальпроевой кислоты – вальпроаты (депакин). По возрастным признакам наши популяции были сформированы из детей и взрослых пациентов. Все пациенты постоянно получали антиконвульсанты и, с точки зрения фармакокинетики, находились в «стационарном» состоянии.

Карbamазепин (монотерапия)

	Дети	Взрослые
Количество пациентов	90	99
Возраст, лет	9,6 ± 6,8	27,4 ± 11,9
Дозы, мг/кг/сут	16,5 ± 9,6	9,2 ± 5,0

Вальпроаты (монотерапия)

	Дети	Взрослые
Количество пациентов	53	37
Возраст, лет	8,3 ± 3,9	24,3 ± 9,7
Дозы, мг/кг/сут	34,5 ± 17,8	17,6 ± 6,5

Фенобарбитал (монотерапия)

	Дети	Взрослые
Количество пациентов	28	36
Возраст, лет	11,7 ± 3,1	26,9 ± 8,2
Дозы, мг/кг/сут	4,5 ± 2,8	2,6 ± 1,7

По данным медстатистики Центральной детской республиканской больницы, полученным на основании наших результатов (1992), существенно сокращается время нахождения пациента в стационаре (вместо обычных 20-45, а в некоторых сложных случаях и до 60 дней процесс подбора оптимальной терапии с достаточно высоким положительным эффектом длится не более 12-15 дней), что существенно сокращает затраты на лечение. Такие данные получены на достаточно представительном контингенте больных - более 500 человек.

Проведено фармакокинетическое исследование карбамазепина и некоторых других антиконвульсантов на основе терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии у детей с судорожным синдромом. Все исследуемые пациенты были разделены на группы, которые были рандомизированы по полу и возрасту. Полученные результаты дают основание считать, что в возрастной группе 9-14 лет некоторые фармакокинетические параметры существенно различаются у мальчиков и девочек. Так, отмечено достоверное снижение клиренса карбамазепина у девочек (почти в два раза) по сравнению с мальчиками той же возрастной группы, что влечет за собой двукратное уменьшение дозировки препарата. Однако после 14 лет половые признаки перестают оказывать влияние на фармакокинетику препарата.

Осуществление контроля за сывороточными концентрациями антиконвульсантов особенно важно при их совместном применении, так как в этом случае довольно часто происходит изменение элиминации какого-либо из антиконвульсантов. ТЛМ противосудорожных препаратов обычно проводится на 3-5-й день после начала лечения. На основании полученных данных с использованием специальных компьютерных программ проводится определение оптимальной дозы препарата, а через неделю осуществляется контрольное определение сывороточной концентрации с целью коррекции дозировки.

Таким образом, используя данные ТЛМ, возраст и пол больного, а также эффективность проводимой терапии, можно рассчитать оптимальный режим дозирования антиконвульсантов. По данным двух неврологических отделений РДКБ, в которых проводилось данное исследование, больные, получавшие противосудорожные препараты, находились в стационаре для подбора противосудорожной терапии 10-16 дней (средние данные) вместо обычных 2160 дней. При этом уменьшилось число случаев резистентности, неясных побочных реакций и общее число токсических проявлений или неполного, нестабильного клинического эффекта в связи с ранним выявлением случаев истинной и приобретенной в результате длительного приема одного препарата резистентности. Многим амбулаторным больным с помощью ТЛМ удалось оптимизировать дозировку антиконвульсантов без госпитализации, что ранее было практически невозможно.

Приведем несколько примеров практического использования данных ТЛМ в клинических условиях. Так, на базе 1-го неврологического отделения ЦДРКБ на 54 пациентах нами было проведено фармакокинетическое исследование карбамазепина на основе ТЛМ с применением ВЭЖХ у детей с судорожным синдромом.

Все дети получали практически одну начальную дозу карбамазепина - 22-25 мг/кг/сут с интервалом дозирования 8 ч. Пробы крови для определения концентрации препарата отбирались из локтевой вены путем венепункции перед очередным приемом препарата и через 1,5 ч после приема. Исследование проводилось через 5 дней после начала лечения.

После определения концентрации препарата в крови оказалось, что всех больных можно разделить на четыре условные группы. В первой группе (наиболее многочисленная - 25 человек) концентрация карбамазепина (как минимальная, так и максимальная) находилась в оптимальной области терапевтического диапазона (определяемого для этого препарата 4-10 мкг/мл). В этой группе была достигнута высокая эффективность лечения без наблюдаемых побочных эффектов. Во второй группе (17 человек), в которой уровень минимально и максимальной концентрации карбамазепина лежал выше терапевтического коридора, отмечались типичные побочные эффекты, связанные с передозировкой препарата. В третьей группе (5 человек) минимальная концентрация препарата находилась ниже терапевтического диапазона, а максимальная концентрация лежала в нижней части диапазона. В этой группе в большинстве случаев наблюдался или незначительный терапевтический эффект или его не было вовсе. И, наконец, в четвертой группе, состоявшей из 7 человек, минимальная концентрация препарата лежала в верхней части терапевтического диапазона, а максимальная находилась значительно выше, с соответствующими для подобных случаев эффектами повторяющихся симптомов легкой передозировки препарата при наличии терапевтического эффекта. После проведения расчетов оптимальной дозы выявилось практически полное равенство между расчетной и реальной дозами в первой группе пациентов, необходимость существенного (примерно на 40%) снижения дозы во второй группе больных, корректировки дозы в сторону некоторого увеличения в третьей группе и некоторого уменьшения дозировки с соответствующими изменениями интервалов приема препарата в четвертой группе.

Нами также было проведено несколько отличающееся от предыдущего исследование фармакокинетики карбамазепина на основе проведения ТЛМ у достаточно представительной группы детей (42 человека) с судорожным синдромом. Полученные в этом исследовании результаты дают основание считать, что в возрастной группе 9-15 лет некоторые фармакокинетические параметры имеют существенные половые отличия. Так, отмечено вполне достоверное (примерно на 45%) сни-

жение клиренса препарата у девочек по сравнению с мальчиками той же возрастной группы, что влечет за собой практически двукратное уменьшение дозировки препарата. Однако по достижении 14-15 лет половые признаки перестают оказывать столь очевидное влияние на фармакокинетику препарата.

Приведем один пример успешного применения популяционного моделирования для оптимизации фармакотерапии у пациентки С. в возрасте 16 лет, масса - 57 кг, рост - 162 см, которая находилась на монотерапии карбамазепином. Пациентка принимала карбамазепин по следующей схеме: утро - 400 мг, днем 300 мг и вечером - 400 мг в течение 4 лет. По данным мониторингирования ($C_{\min}$ - 7,8 мкг/мл, $C_{\max}$ - 12,7 мкг/мл) явлений передозировки не было, однако больную беспокоили регулярные судорожные приступы перед пробуждением. Измеренные концентрации препарата в крови говорили о практической близости к верхней потенциально опасной границе терапевтического диапазона $C_{\min}$ - 9,1 мкг/мл, $C_{\max}$ - 13,0 мкг/мл. С помощью популяционного подхода установлено, что прогнозируемый минимум ниже 9 мкг/мл возможен именно во время наблюдения приступов. По нашим расчетам, для купирования приступов у больной перед пробуждением должна сохраняться концентрация карбамазепина (в 6-7 часов утра), равная 8,2 мкг/мл. Исходя из проведенных расчетов, было два возможных варианта изменения терапии: 1-й вариант - увеличить вечернюю дозу на 100 мг и тогда уровень препарата не будет опускаться ниже 9 мкг/мл ($C_{\min}$ - 9,0 мкг/мл, $C_{\max}$ - 13,8 мкг/мл), но амплитуда разброса между максимальным и минимальным значением существенно возрастет. По второму варианту дозу дневного приема препарата необходимо увеличить и принимать по 400 мг ровно через 8 часов. Тогда ожидаемый прогноз по минимальному уровню препарата в крови ($C_{\min}$ - 9,3 мкг/мл, $C_{\max}$ - 13,3 мкг/мл) будет таким же, как и в первом случае, но разброс окажется существенно меньше, а значит, и риск передозировки будет ниже.

Нами была выбрана вторая схема, так как разница между минимальной и максимальной концентрацией препарата в этом случае предполагалась несколько меньше, при этом реальные измеренные концентрации карбамазепина составили: $C_{\min}$ - 9,2 мкг/мл, $C_{\max}$ - 13,1 мкг/мл.

На основании результатов ТЛМ карбамазепина у беременных женщин 20-30 лет с характерным эпизиндромом нами совместно с сотрудниками кафедры нейрохирургии и неврологии ММСИ под руководством чл.-корр. АМН, профессора В.А. Карлова установлена достоверная связь между суточной дозой карбамазепина и концентрацией женских половых гормонов. Так, при суточной дозе свыше 900 мг (расчетная, оптимальная в каждом конкретном случае) наблюдалось достоверно резкое - в 1,5 - 2 раза снижение концентрации эстрадиола и прогестерона. При дозе менее 600 мг (рас-

четная, оптимальная) такого снижения не отмечено.

Таким образом, из приведенных примеров проведения ТЛМ у больных разных возрастных групп, с разными патологиями можно сделать следующие выводы.

1. Используя данные ТЛМ, возраст и пол больного, а также эффективность проводимой терапии, проанализировав фармакокинетические параметры, полученные в результате измерения концентраций препарата в крови, на основе той или иной фармакокинетической модели, соответствующей вычисленным параметрам, можно составить оптимальный прогноз необходимого уровня препарата в крови больного при изменении режима дозирования.

2. Применяя современные подходы в оптимизации фармакотерапии, можно существенно повысить эффективность проводимой терапии и существенно сократить время пребывания в стационаре (а в некоторых случаях проводить лечение и амбулаторным путем). При этом значительно уменьшается число случаев резистентности, неясных побочных эффектов и общее число токсических проявлений.

Методы определения антиконвульсантов (карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал). Для определения концентрации антиконвульсантов в крови человека разработано достаточно большое количество методов, основанных на различных физико-химических свойствах этих препаратов. В настоящее время наиболее широко применяются иммуно-флюоресцентные и хроматографические методы. Различными авторами разработано большое количество газо-хроматографических методов и методов, основанных на применении высокоэффективной жидкостной хроматографии. На основе этих публикаций нами разработана оригинальная модификация метода определения концентрации антиконвульсантов с применением ВЭЖХ. Отличительная особенность разработанного нами метода заключается в одновременном определении карбамазепина, фенобарбитала, суксилепа и дифенина из одного образца крови и в возможности применения микроколоночного варианта ВЭЖХ. Для получения максимальной чувствительности суксилепа необходимо проводить анализ при другой длине волны поглощения.

В том случае, когда исследователь имеет дело с монотерапией вышеперечисленных антиконвульсантов, вполне возможно применять наиболее простой способ подготовки биологических проб для анализа - использовать метод прямого осаждения белков сыворотки крови. Осаждение белков может осуществляться, например, метиловым спиртом, 10%-ным раствором трихлоруксусной кислоты или ацетонитрилом с последующим центрифугированием и вводом надосадочной жидкости в хроматографическую колонку. В случае наличия в одной пробе двух и более препаратов наиболее целесообразно применение однократной экстракции.

После отбора крови (1-2 мл) из локтевой вены ее выдерживают 30 мин. при комнатной температуре для образования сгустка, затем центрифугируют при 1500

об./мин. 15 мин. при комнатной температуре. Полученную сыворотку крови замораживают (если не требуется проведения немедленного анализа) и хранят до проведения анализа при -20°C в морозильной камере.

Анализ проводят методом ВЭЖХ с использованием однократной экстракции препарата хлористым метилом или хлороформом и анализом сухого (после упаривания растворителя) на обратно-фазной хроматографической колонке на оптимальной длине волны спектрофотометрического детектора следующим образом. К 0,2 мл сыворотки крови, полученной описанным выше способом, приливали 1,5 мл хлористого метилена (возможно применение хлороформа, однако температура кипения хлористого метилена существенно ниже, что заметно влияет на скорость проведения всего анализа в целом). Смесь энергично встряхивали на вибромиксере 2 мин., центрифугировали при 5000 об./мин. при комнатной температуре 15 мин. и затем отбирали 1,2 мл нижнего органического слоя. Для получения сухого остатка хлористый метилен упаривали при 50°C в токе азота. Сухой остаток растворяли в 120 мкл элюента и 50 мкл полученного раствора вводили в хроматографическую колонку.

Хроматографическое разделение проводили при комнатной температуре ($20 \pm 4^{\circ}\text{C}$) на колонке (4,6*250 мм) «Партисил ОДС-2» зернением 5 мкм. В качестве детектора использовали переменнo-волновой спектрофотометр «Алтекс-Хитачи 155-40» с объемом ячейки 8 мкл на длине волны 254 нм. В качестве элюента использовалась смесь: 37% ацетонитрила и 63% бидистиллированной воды. Объемная скорость элюирования составляла 1,0 мл/мин. Время удерживания карбамазепина в этих условиях составляло $4,5 \pm 0,5$ мин. Количественное определение препарата проводили по методу абсолютной калибровки. Для этого составляли контрольные растворы сыворотки крови, содержащие известные концентрации карбамазепина в диапазоне от 50 до 1000 нг/мл. Анализ каждого контрольного образца проводили не менее трех раз. По результатам проведенных определений составляли калибровочный график. Коэффициент корреляции $r = 0,998$. Относительная ошибка определения карбамазепина при концентрации препарата в контрольном образце 2 мкг/мл составила 7,8% отн. Предел детектирования составлял 25 нг/мл.

Аналогичным способом проводили анализы фенитоина и фенобарбитала. Вышеназванные препараты отличались только временем удерживания хроматографического пика и составляли $3,7 \pm 0,3$ и $2,4 \pm 0,2$ мин. соответственно.

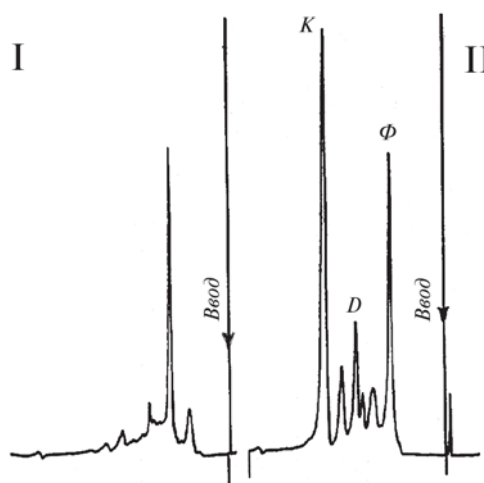
Существенное преимущество дает применение микроколоночного варианта ВЭЖХ. При использовании колонки с внутренним диаметром 2 мм и длиной 85-120 мм расход элюента уменьшается во много раз (например, в случае определения антиконвульсантов, расход элюента составлял 0,2 мл/мин), что существенно удешевляет стоимость проведения анализа, дает

возможность использовать значительно меньший объем биологической пробы и увеличивает чувствительность определения препарата. Так, в нашей лаборатории разработаны методы определения антиконвульсантов с применением отечественных микроколонок, заполненных суспензионным способом отечественными носителями на основе «Диасорба C_{16} » и других сорбентов.

Типичная хроматограмма сывороточных экстрактов до приема препаратов и содержащих фенобарбитал, фенитоин и карбамазепин представлена на рис. 1.

Рисунок 1.

Хроматограммы сывороточных экстрактов до приема препаратов - I и содержащих фенобарбитал (Ф), фенитоин (D) и карбамазепин (K) - II



Abstract

One of the basic tasks of clinical pharmacokinetics is the maintenance of optimal concentration of a medicine in place of action. Especially it concerns preparations having narrow therapeutic corridor (some antibiotics, antidysrhythmics, antiepileptics etc.). This task is solved with the help Therapeutic Drug Monitoring (TDM). For a lot of medicinal preparations the assignment of so-called average doses without the account of knowledge of concentration of a preparation in blood can result in unpredictable consequences. What the basic principles of realization TDM are? After introduction of a preparation into organism its molecule at place of action should be in balance with molecules of same preparation in blood. It means, that optimal therapeutic effect should meet a certain average concentration (or average range of concentration) of preparation in blood. At a stage of development of new drugs it is mandatory to carry out pharmacokinetic studies allowing to find out optimum of « therapeutic corridor » for many medicines, which can be formulated as a range of concentration of a preparation in blood, within the limits of which there is a high enough probability of reception of a positive effect and low enough probability of occurrence undesirable and toxic effects.

Клиническая фармакология Серетиды и его место в терапии бронхиальной астмы и хроническими обструктивными заболеваниями легких

А.Н.Цой¹, В.В.Архипов¹, М.В.Беда²

¹ММА им. И.М.Сеченова, Москва

²Медицинский отдел ГлаксоСмитКляйн

Серетид (в США торговая марка Адваир) - новый комбинированный препарат, разработанный компанией GlaxoSmithKline в 1999 г. для лечения больных бронхиальной астмой (БА) и хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ). Серетид был одобрен FDA (US Food Drug Administration) в августе 2000 г. и вскоре зарегистрирован в Российской Федерации.

Компоненты, входящие в состав серетиды, применяются сравнительно давно: флутиказона пропионат (ФП) с 1993 г., сальметерола ксинафоат (СЛМ) с 1990 г. и прочно вошли в практику терапии БА во всем мире. Однако оказалось, что даже широкое применение ФП и других ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) не обеспечивает полного контроля за течением БА. Например, по данным крупного (включено 2509 пациентов) американского исследования (Asthma in America study) [3] у 36% больных БА ограничена повседневная физическая активность, 48% испытывают ограничения при занятиях спортом и физическом труде, четверть опрошенных больных в течение последнего года пропускали работу или учебу из-за обострений БА, необходимость госпитализации или контактов со скорой медицинской помощью возникали в течение года у 9 и 23% опрошенных соответственно.

Европейские данные исследования AIRE [4] демонстрируют аналогичную картину: несмотря на широкое применение иГКС около 70% обследуемых еженедельно отмечают симптомы БА и более 10% в течение года

нуждаются в госпитализации. Самооценка больными своего состояния [3] также показывает, что большая часть их не удовлетворена результатами лечения (см. табл. 1). Таким образом, существуют предпосылки для дальнейшей работы по оптимизации лечения больных БА, в рамках которой применение серетиды может оказать положительное влияние на увеличение качества жизни больных, профилактику ночных симптомов БА и приступов, связанных с физической нагрузкой, одновременно обеспечивая лучшую приверженность больных к лечению [6].

Настоящий обзор ставит цель представить дополнительные преимущества, которые обеспечивает применение серетиды для увеличения степени контроля за течением БА и улучшения качества жизни больных. Кроме того, в последнее время появились данные об эффективности серетиды у больных ХОБЛ, которые также освещены в данном обзоре [7]. При выборе материала авторы использовали результаты многоцентровых контролируемых исследований, доступных в системе MedLine, выполненных с учетом требований ICH GCP [5].

Теоретические основания для комбинированной терапии иГКС и β_2 -адреностимуляторами (Б2АС) длительного действия

Первоначально β_2 -агонистам короткого действия (в том числе и неселективным) отводилась центральная

Оценка пациентами с БА уровня контроля за течением заболевания [3]

Таблица 1

Уровень контроля за симптомами БА	Общее, %	Тяжесть течения БА (по EPR-2) [2]			
		тяжелое, %	умеренное, %	легкое персистир., %	легкое интермиттир., %
Полный	28	7	13	19	50
Хороший	43	25	47	54	42
Удовлетворительный	25	52	36	25	7
Плохой контроль	3	12	2	1	<0,5
Нет контроля	1	4	2	<0,5	<0,5
Затрудняюсь определить	<0,5	<0,5	<0,5	0	<0,5

роль в лечении БА, так как это заболевание рассматривалось почти исключительно с позиций бронхоспазма. В дальнейшем, с появлением новых знаний о патофизиологии данного заболевания, на передний план стала выходить противовоспалительная терапия, и в первую очередь ИГКС. Окончательно эта точка зрения закрепились к началу 1990-х гг. с появлением первого международного руководства по лечению БА – GINA [13, 43]. В указанном документе терапия ИГКС получила статус базовой, в то время как Б2АС была отведена роль препаратов для купирования симптомов. Место ингаляционных Б2АС длительного действия в нем не было четко определено из-за того, что имевшиеся исследования не могли дать достаточного количества информации.

Когда к 1995–1997 гг. подобные исследования появились [14], оказалось, что применение Б2АС длительного действия позволяет не только предупредить астму физического усилия или ночные симптомы, но и уменьшить дозу ИГКС, необходимую для достижения адекватного контроля за течением БА [17], что было отражено в клинических руководствах нового поколения, изданных в Великобритании в 1997 г. [15] и в Канаде в 1999 г. [16], а также в России. Положительный клинический опыт применения Б2АС длительного действия стимулировал появление новых исследований, ставивших целью выявить у этих препаратов противовоспалительные эффекты, что значительно расширило наши представления о фармакодинамике данных лекарственных средств [11].

Оказалось, что Б2АС оказывают стабилизирующее влияние на тучные клетки [18], ингибируют IgE-опосредованное высвобождение ими гистамина, что приводит к уменьшению местной и системной концентрации гистамина у больных с астмией [11]. При этом действие

препарата определяется увеличением концентрации цАМФ и рядом других, не опосредованных через β -адренорецепторы механизмов [19]. Сальметерол уменьшает проницаемость легочных капилляров [20], причем в значительно большей степени, чем ИГКС [11]. К другим противовоспалительным эффектам Б2АС длительного действия можно отнести снижение продукции цитокинов Т-лимфоцитами [11], ингибирование IgE-зависимого синтеза TNF- α [21] и высвобождения лейкотриена C_4 и простагландина D [22]. Сальметерол обладает и несколькими неожиданными свойствами, в частности, этот препарат вызывает снижение патогенности *P. aeruginosae* [23] и протективный эффект в отношении *H. influenzae* [24] в культурах эпителия респираторного тракта.

Важно отметить, что противовоспалительные эффекты Б2АС длительного действия не могут играть определяющей роли у больных с БА, так как снижение чувствительности β -адренорецепторов (десенситизация) и «down»-регуляция (уменьшение количества рецепторов) в клетках воспаления возникает быстрее, чем в миоцитах бронхов [8]. Поэтому при систематическом приеме стимуляторов β_2 -адренорецепторов толерантность к их противовоспалительным эффектам развивается достаточно быстро. Однако благодаря тому, что ИГКС способны увеличивать число β -адренорецепторов, повышая их транскрипцию *in vivo* [30], и препятствовать развитию десенситизации [8, 10, 12] и «down»-регуляции *in vivo* [31], при совместном назначении Б2АС и ИГКС, по мнению Barnes P.J. [11], противовоспалительная активность Б2АС длительного действия может проявляться клинически.

Б2АС и ИГКС воздействуют на разные звенья каскада воспалительных реакций при БА (табл. 2). Вместе

Местные бронхолегочные эффекты ИГКС и Б2АС у больных БА

Таблица 2

Эффекты препаратов	ИГКС	Б2АС
Уменьшение транскрипции цитокинов (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-13, TNF- α , GM-CSF, MIP-1, SCF); NO-синтазы, цикло-оксигеназы, фосфолипазы A_2 , эндотелина-1, NK $_1$ -рецепторов, молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1) [9]	++	
Увеличение транскрипции β_2 -адренорецепторов [1, 8, 10]	+	-
Увеличение транскрипции антагонистов IL-1 рецепторов и эндопептидазы [9]	+	-
Апоптоз эозинофилов (и снижение их количества) [1, 8]	+++	+(?)
Снижение количества тучных клеток [8]	+	-
Уменьшение проницаемости эндотелия сосудов [8]	+	++
Уменьшение секреции бронхиальных желез [1]	+	-
Уменьшение гиперреактивности бронхов [1]	++	-
Бронходилатация [11]	-	+++
Стабилизация тучных клеток, снижение продукции гистамина, уменьшение тканевой и плазменной концентраций гистамина [11]	-	++
Уменьшение высвобождения цитокинов Т-лимфоцитами [11]	-	+
Увеличение мукоцилиарного клиренса [11]	-	+
Уменьшение ионного транспорта и (возможно) синтеза медиаторов и секреция ингибирующих факторов в клетках эпителия бронхов [11]	-	+
Уменьшение синтеза нейропептидов в афферентных нервных окончаниях [11]	-	+

с тем эти препараты способны к взаимодействию на фармакодинамическом уровне. Как уже отмечалось, ГКС увеличивают количество β_2 -адренорецепторов [25] и, кроме того, опосредованная Б2АС активация протеинкиназы А приводит к инактивации части ранее активизированных ГКС-рецепторов путем их связывания с фактором транскрипции CREB [11], что теоретически может привести к снижению эффективности иГКС. С другой стороны, как было установлено в 1999 г., Б2АС способны активизировать ГКС-рецепторы по лиганд-независимому механизму [26].

В исследовании Pang L. et al. [27] было установлено, что ГКС и Б2АС могут выступать в качестве синергистов, ингибируя синтез IL-8 (в гладкомышечных клетках IL-8 синтезируется под воздействием TNF- α) и эотоксина [28]. Anenden V. et al. в 1998 г. обнаружили другой пример взаимодействия между иГКС и Б2АС: оказалось, что сальметерол *in vivo* облегчает апоптоз эозинофилов, индуцированный флутиказоном.

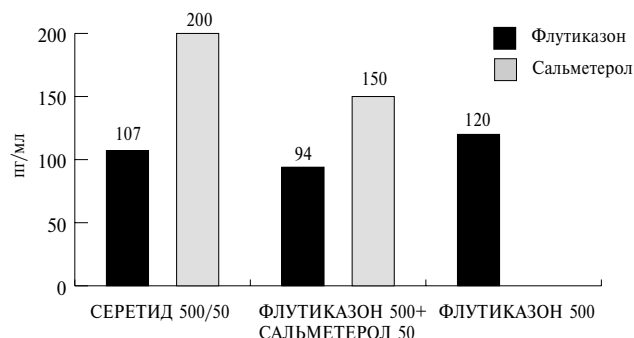
Таким образом, комбинированная терапия иГКС и Б2АС длительного действия позволяет усилить бронхорасширяющее действие последних благодаря устранению явлений десенситизации [41]. Кроме того, хотя эти препараты обладают разнонаправленным противовоспалительным действием, они могут выступать и в качестве синергистов.

Фармакокинетика серетиды

Серетид выпускается в виде порошкового ингалятора (мультидиск). Дозы флутиказона и сальметерола в одной ингаляции составляют соответственно 100/50 мкг, 250/50 мкг и 500/50 мкг (последняя форма пока не разрешена Фармакологическим комитетом к применению в России). После ингаляции серетиды пиковая системная концентрация сальметерола достигается спустя 5 мин (150-200 пг/мл), а период полувыведения составляет 5,5 ч благодаря высокой (96% *in vitro*) степени связи с белками. От 25 до 60% дозы сальметерола, поступившей в системный кровоток, выделяется с мочой. Клиническая эффективность сальметерола не зависит от его концентрации в плазме [32].

Флутиказон (при назначении в виде серетиды) обладает системной биодоступностью менее 1% при пероральном приеме и 18% при ингаляции. Для сравнения: легочная биодоступность флутиказона при применении в виде дозированного аэрозоля составляет от 26 до 31%, при назначении через дискхалер – 12-16%; в то время как биодоступность других ингаляционных стероидов может оказаться еще выше: будесонид через дискхалер до 38%, триамцинолон в виде дозированного аэрозоля – от 22 до 39% [33]. Пиковая концентрация флутиказона в плазме достигается через 1-2 ч. При

Рис. 1.
Концентрация флутиказона и сальметерола в плазме крови после приема серетиды 500/50 мкг (мультидиск), комбинации флутиказон 500 мкг + сальметерол 50 мкг и флутиказона 500 мкг (порошок д/инг. в ротадиסקах) [32]



многократном приеме (1000 мкг/сут) препарат присутствует в плазме в равновесной концентрации на уровне 110 пг/мл. Флутиказон в плазме на 91% связан с белками, период его полувыведения составляет 7,8 ч. Метаболизм этого препарата происходит в печени при участии цитохрома P450 2A4.

При сравнении системных концентраций флутиказона и сальметерола у здоровых добровольцев ($n = 14$) отсутствовали статистически значимые различия между серетидом, флутиказоном и комбинацией флутиказон+сальметерол [32] (см. рис. 1). В аналогичном исследовании у больных БА ($n = 45$) не было выявлено различий в плазменной концентрации флутиказона при приеме серетиды 500/50 (уровень флутиказона в плазме – 57 пг/мл), флутиказона 500 мкг в сочетании с сальметеролом 50 мкг (73 пг/мл) и только одного флутиказона 500 мкг (70 пг/мл) [32].

Теоретически на концентрацию флутиказона в плазме могут влиять индукторы и ингибиторы цитохрома P450 2A4. Например, при совместном назначении с кетоконазолом (200 мг 1 раз в день) отмечается увеличение концентрации флутиказона в плазме и уменьшается величина AUC для кортизола. Некоторые другие ингибиторы P450 2A4 (ритонавир) также способны увеличивать концентрации флутиказона в плазме. Напротив, при одновременном назначении эритромицина (333 мг 3 раза в день) концентрация препарата значительно не изменилась [32].

Системные эффекты серетиды

В целом ряде исследований не было выявлено различий системных фармакодинамических эффектов сальметерола (влияние на число сердечных сокращений, величину артериального давления, интервал QTc, уровень глюкозы и калия плазмы) в зависимости от того, назначался препарат отдельно или в комбинации с флутиказоном. Серетид, в свою очередь, не оказывает дополнительного влияния на уровень

кортизола суточной мочи и концентрацию кортизола в плазме при совместном назначении с флутиказоном [32].

Сальметерол (в концентрации 84 мкг) способен увеличивать число сердечных сокращений на 3-16 ударов в минуту (для сравнения сальбутамол в дозе 180 мкг увеличивает частоту сердечных сокращений на 4-10 ударов в минуту). При проведении у больных со стабильным течением БА, принимающих сальметерол по 50 мкг 2 раза в сутки, холтеровского ЭКГ-мониторирования после приема первой дозы и через 1 месяц лечения не было выявлено различий с контрольной группой [32]. Возможно, это связано с тем, что процессы десенситизации β_2 -рецепторов в миокарде при постоянном приеме β_2 -агонистов развиваются в несколько раз быстрее, чем в β_2 -рецепторах легких [47, 48].

Наиболее существенным неблагоприятным системным эффектом флутиказона является угнетение коры надпочечников. Это явление не наблюдалось при приеме препарата в суточной дозе 750 мкг и лишь у 9% больных, получавших 1500 мкг флутиказона в сутки [32].

Фармакодинамика и данные клинических исследований. Низкие дозы: флутиказон 100 мкг / сальметерол 50 мкг.

М. Kavuru et al. [34] (1999-2000) исследовали эффективность низких доз серетид у 356 больных БА (средняя исходная величина ОФВ₁ составляла 64% должной) в течение 12 нед. Средняя потребность в Б2АС короткого действия на момент включения в исследование составляла 3 ингаляции в день, большую часть времени (75-87% дней) у больных отмечался один из симптомов заболевания.

Больные были рандомизированы на группы: 1-я группа – больные, получавшие серетид 100/50 мкг 2 раза в день; 2-я группа – больные, получавшие сальметерол (серевент) по 50 мкг 2 раза в день; 3-я группа – больные, получавшие флутиказон 100 мкг 2 раза в день; 4-я группа – больные, получавшие плацебо.

Больные, у которых в ходе исследования развивалось обострение БА, исключались из исследования. Доля исключенных больных в группах, получавших серетид, флутиказон, сальметерол и плацебо, составила

Рис. 2. Изменение уровня пиковой скорости выдоха (PEF) на фоне лечения (по сравнению с исходной величиной). PEF AM – утренняя величина ПСВ, PEF PM – вечерняя величина ПСВ [34]

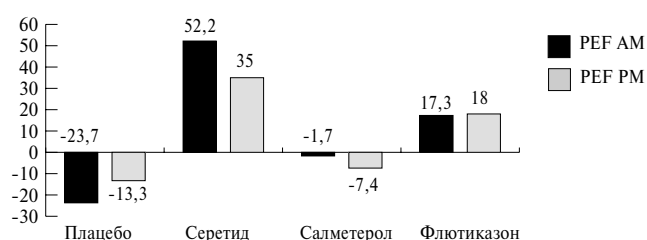


Рис. 3. Изменение потребности в ингаляциях сальбутамола (число ингаляций в сутки) на фоне лечения (по сравнению с исходной величиной) [34]

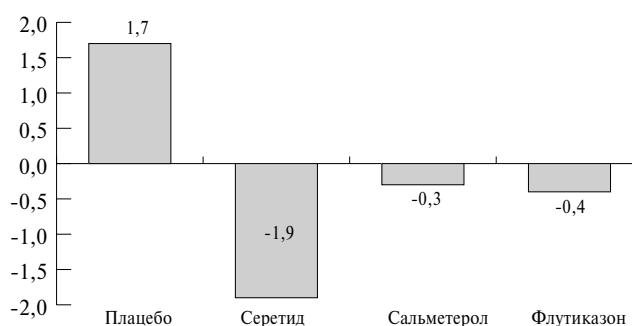
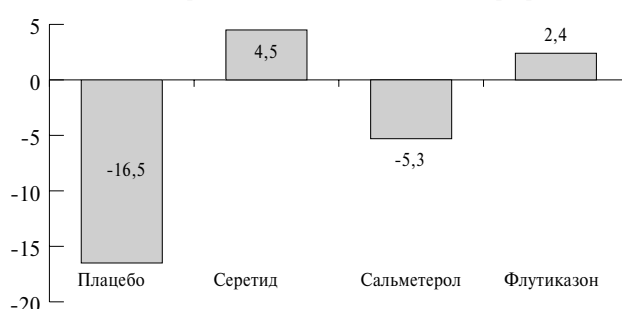


Рис. 4. Число ночей (%), «свободных» от симптомов БА по сравнению с исходной величиной [34]



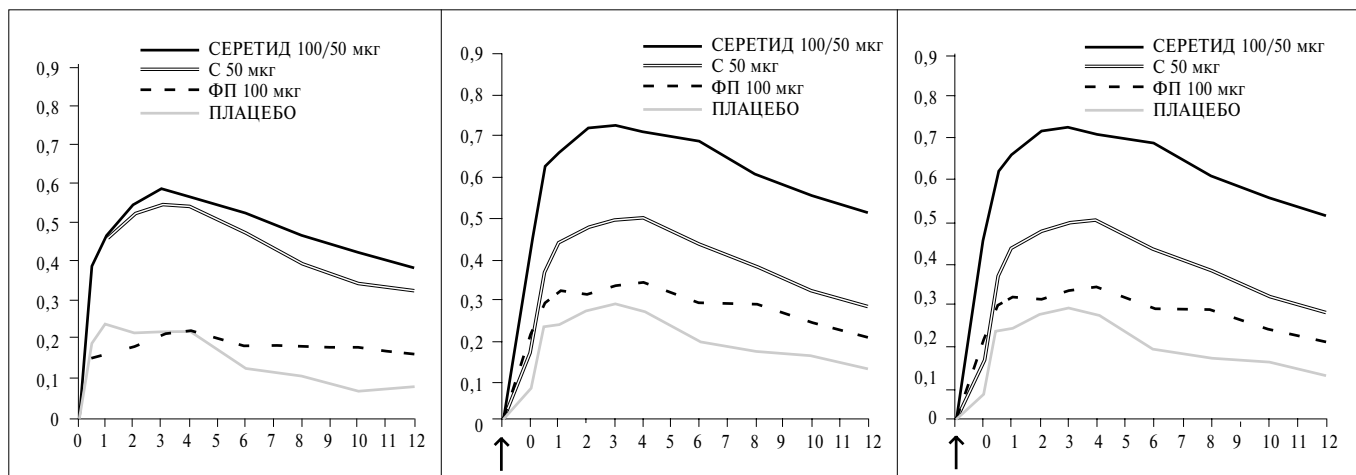
соответственно 3, 11, 35 и 49%. У больных, принимавших серевент и флутиказон, отмечалось достоверное увеличение пиковой скорости выдоха (ПСВ) за время лечения, величина ПСВ в группах, получавших плацебо или сальметерол, снизилась (рис. 2). Примечательно, что степень увеличения ПСВ при приеме серетид (52,5±5,3 и 35,0±4,7) была значимо выше, чем у больных, получавших флутиказон (17,3±4,4 и 18,0±4,6); $p \leq 0,025$).

При оценке изменения потребности в ингаляциях Б2АС короткого действия оказалось, что все исследуемые препараты позволяли уменьшить прием сальбутамола (vs плацебо $p \leq 0,013$), при этом лучшие результаты (снижение потребности на 1,9±0,26) достигались при применении серетид (vs флутиказон $p \leq 0,25$; vs сальметерол $p \leq 0,023$) (рис. 3). У больных, получавших серетид, увеличилось число ночей, в течение которых они не просыпались от симптомов астмы (vs плацебо и vs сальметерол) и самооценка по 6-бальной шкале симптомов (от 0 до 5) (рис. 4).

Как и следовало ожидать, в первые сутки лечения (рис. 5) серетид и сальметерол не отличались по выраженности бронхорасширяющего эффекта ($p = 0,001$ серетид vs плацебо и флутиказон). Однако уже через 7 дней были заметны различия между динамикой ОФВ₁ у больных, принимавших серетид и сальметерол или флутиказон ($p < 0,007$). Через 12 нед. эти различия со-

Рис. 5.

Двенадцатичасовая динамика ОФВ₁ после приема исследуемых препаратов (С — сальметерол 50 мкг, ФП — флутиказон 100 мкг) в первый день лечения (слева), через 7 дней (средний график) и через 12 недель (справа) [34]



хранились ($p < 0,039$ серетид vs флутиказон; и $p < 0,047$ серетид vs сальметерол).

Средние дозы:

флутиказон 250 мкг / сальметерол 50 мкг.

О результатах исследования серетид у больных с БА в средних дозах было сообщено в 2000 г. G. Shapiro et al. [35]. В это исследование принимали участие 349 больных (средний возраст — 38–40 лет). При включении в исследование ежедневная потребность в приеме ингаляционных бронхолитиков для купирования симптомов составляла 3–4 раза в день, средняя величина ПСВ составляла 69% должной величины, а обратимость бронхообструкции — 28–29%.

Больные были рандомизированы на группы: 1-я группа — больные, получавшие серетид 250/50 мкг 2 раза в день; 2-я группа — больные, получавшие сальметерол по 50 мкг 2 раза в день; 3-я группа — больные, получавшие флутиказон 250 мкг 2 раза в день; 4-я группа — больные, получавшие плацебо. Лечение продолжалось 12 нед.

Больные, у которых в ходе исследования развивалось обострение БА, исключались из исследования. Доля исключенных больных в группах, получавших серетид, флутиказон, сальметерол и плацебо, составила соответственно 4, 22, 38 и 62%.

У больных, принимавших серевент и флутиказон, отмечалось достоверное увеличение пиковой скорости выдоха (ПСВ) за время лечения, величина ПСВ в группе больных, получавших сальметерол, достоверно не изменилась по сравнению с плацебо (рис. 6). При этом увеличение ПСВ при приеме серетид (на $53,5 \pm 5,6\%$) было в три раза более высокой, чем при лечении флутиказоном ($15,2 \pm 4,6$; $p \leq 0,015$).

В этом исследовании только при применении серетид и фликсотид у больных отмечалось уменьшение

Рис. 6.

Изменение уровня пиковой скорости выдоха (PEF) на фоне лечения (по сравнению с исходной величиной). PEF AM — утренняя величина ПСВ, PEF PM — вечерняя величина ПСВ [35]

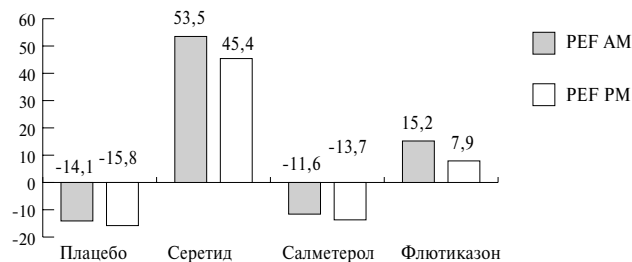


Рис. 7.

Изменение потребности в ингаляциях сальбутамола (число ингаляций в сутки) на фоне лечения (по сравнению с исходной величиной) [35]

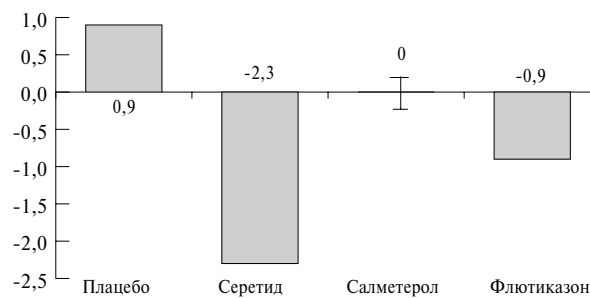
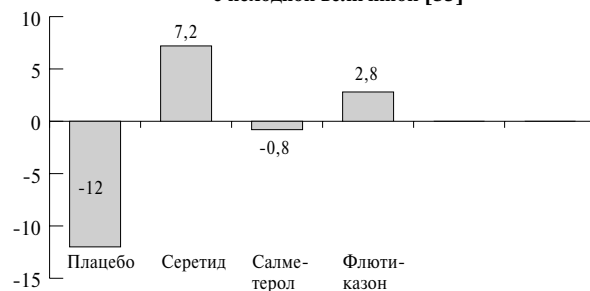


Рис. 8.

Число ночей (%), «свободных» от симптомов БА по сравнению с исходной величиной [35]



потребности в ингаляциях бронхолитиков (рис. 7) и числа симптомов в ночные часы (рис. 8), причем в обоих случаях эффективность серетид достоверно превосходила эффективность флутиказона.

Высокие дозы:

флутиказон 500 мкг / сальметерол 50 мкг

Высокие дозы серетид оценивались в исследовании M. Aubier et al. 1999 [36]. Исследование проводилось у больных с тяжелым течением БА, получавших ранее флутиказон (750-1000 мкг/сут), будесонид (1500-200 мкг/сут) или беклометазон (1260-1680 мкг/сут). Средняя величина $ОФВ_1$ при включении больных в исследование составляла 73% должной величины.

Продолжительность этого исследования составила 28 нед, в течение которых 503 пациента, рандомизированные на три группы, принимали: 1-я группа - серетид 500/50 мкг 2 раза в день; 2-я группа - флутиказон 500 мкг + сальметерол по 50 мкг — 2 раза в день; 3-я группа - флутиказон 500 мкг 2 раза в день.

Больные, у которых в ходе исследования развивалось обострение БА, исключались из исследования. Доля исключенных больных в группах, получавших серетид, флутиказон в сочетании с сальметеролом и только один флутиказон составила соответственно 19, 16 и 25%. В ходе этого исследования не было выявлено различий между назначением серетид и комбинации флутиказона с сальметеролом. В целом комбинированная терапия превосходила терапию флутиказоном по целому ряду показателей: увеличение ПСВ ($p < 0,001$), улучшение самооценки по шкале симптомов, уменьшение частоты ночных симптомов и потребность в сальбутамоле.

Серетид в сравнении с комбинированной терапией флутиказоном и монтелукастом

В сравнительном исследовании серетид (100/50 мкг 2 раза в день) и флутиказона (100 мкг 2 раза в день) в комбинации с монтелукастом (10 мг/сут) принимали участие 447 пациентов, у которых, несмотря на прием низких доз иГКС, не удавалось достичь адекватного контроля за течением БА [37]. Исходно средняя исходная величина ПСВ составляла 70%, а средняя потребность в Б2АС короткого действия на момент включения в исследование - 3,7 ингаляции в день.

Улучшение состояния отмечалось в обеих лечебных группах, однако и по степени увеличения ПСВ и $ОФВ_1$, и по степени уменьшения потребности в ингаляционных бронхолитиках серетид оказался более эффективным (табл. 3).

Применение средних и высоких доз иГКС в сочетании с сальметеролом по сравнению с дальнейшим увеличением доз иГКС

В последнее время появились основания для заключения о том, что комбинированная терапия иГКС и сальметеролом (в том числе назначение серевента [37, 40]) более оправдана при отсутствии полного контроля за БА, чем дальнейшее увеличение доз иГКС [15, 16, 38]. В частности, в пользу данного положения свидетельствуют результаты мета-анализа S. Shrewsbury et al., опубликованного в 2000 г. [17]. Для него было выбрано 9 рандомизированных исследований сальметерола в параллельных группах (из 2055) продолжительностью >12 нед, отвечавших критериям качества. Общее число больных, включенных в эти исследования, составило 3685, все пациенты получали иГКС более 12 лет.

У пациентов, принимавших сальметерол (по сравнению с пациентами, у которых были увеличены дозы иГКС), величина утреннего значения ПСВ через 3 мес лечения была достоверно выше ($p < 0,001$), а различия между приростом ПСВ в этих группах составили 22,4 л/мин (95% доверительный интервал от 15,0 до 30,0). Спустя 6 мес различия в уровне ПСВ составляли 27,7 л/мин (95% доверительный интервал - от 19,0 до 36,4; $p < 0,001$). Величина $ОФВ_1$ также была выше в группе, получавшей сальметерол - на 0,10 л через 3 мес. (от 0,04 до 0,16, $p < 0,001$) и на 0,08 л через 6 мес (от 0,02 до 0,14, $p < 0,01$).

Среднее число ночей, в течение которых отсутствовали симптомы БА, в группе получавшей сальметерол, была выше на 12% (через 3 мес) и на 15% (через 6 мес); $p < 0,001$. Существенно (на 16-19%) отличалось и число дней, в течение которых не требовалось проведения дополнительных ингаляций сальбутамола ($p < 0,001$).

Больные, получавшие сальметерол, отмечали обострения БА не чаще, чем больные, у которых были увеличены дозы иГКС (разница между группами состави-

Эффективность лечения серетидом vs флутиказон + монтелукаст [37]

Таблица 3

Исследуемый параметр	Серетид 100/50 мкг 2 раза в день	Флутиказон 100 мкг 2 раза в день + монтелукаст 10 мг 1 раз в сутки	p
Увеличение утренней величины ПСВ по сравнению с исходной, л/мин	+24,9±5,9	+13,0±2,1	<0,001
Увеличение вечерней величины ПСВ по сравнению с исходной, л/мин.	+18,9±1,9	+9,6±1,9	<0,001
Увеличение величины $ОФВ_1$ по сравнению с исходным, л.	+0,34±0,03	+0,20±0,02	<0,001
Изменение потребности в сальбутамоле (ингаляции/сут).	-1,55±0,14	-1,14±0,12	0,014

ла 2,73 % (от 0,43 % до 5,04%; $p = 0,02$), в том числе тяжелые обострения на 2,42 % ($p = 0,03$).

Таким образом, применение сальметерола в сочетании со средними и высокими дозами иГКС позволяет улучшить контроль над симптомами БА и не вызывает увеличение частоты обострений по сравнению с назначением более высоких доз иГКС.

Применение серетиды при ХОБЛ

Эффективность иГКС при лечении ХОБЛ до сих пор является предметом дискуссий. По-видимому, преимущества терапии иГКС распространяются только на часть популяции больных и/или носят кратковременный (1-1,5 года) характер [45]. В то же время эффективность Б2АС длительного действия у больных ХОБЛ представляется доказанной, и эти средства рекомендованы международными руководствами по клинической практике – GOLD [46].

Первое крупное исследование серетиды в дозе 500/500 мкг 2 раза в день (vs плацебо, флутиказон (фликсотид) 500 мкг 2 раза в день и сальметерол 50 мкг 2 раза в день) – TRISTAN было завершено в 2001 г. [7]. В исследование было включено 1465 больных (средний возраст – 62,7-63,5 лет; 70-75% – мужчины) с диагнозом ХОБЛ, отсутствием обратимости бронхообструкции и исходным уровнем $ОФВ_1$ от 25 до 70% должного (в среднем 44,2-45,0%). Продолжительность терапии составила 52 нед.

Уже через 2 недели у больных, получавших серетид, был отмечен прирост уровня $ОФВ_1$ (vs плацебо $p < 0,001$), который сохранялся весь период лечения. У больных, получавших сальметерол и фликсотид, было отмечено примерно одинаковое и статистически значимое увеличение уровня $ОФВ_1$, однако менее выраженное, чем при лечении серетидом (рис. 9). Аналогичная тенденция была выявлена при исследовании динамики ПСВ.

За период исследования часть больных выбыла из исследования из-за нежелательных эффектов, неэффективности терапии или смерти. Следует отметить, что

Рис. 9.
Исследование TRISTAN: уровень $ОФВ_1$ на фоне лечения [7]
(С-серевент, ФП-флутиказон)

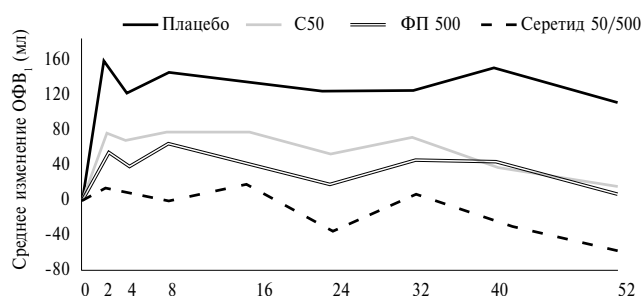


Таблица 4
Частота НЛР (%) при приеме серетиды (100/50 и 250/50) vs плацебо [34, 35]

НЛР	Серетид, мкг		Плацебо
	100/50	250/50	
Инфекции верхних дыхательных путей	27	21	14
Фарингит	13	10	6
Синусит	4	5	4
Дисфония	5	2	<1
Кандидоз полости рта	1	4	0
Острые вирусные инфекции	4	4	3
Бронхит	2	8	2
Кашель	3	6	2
Головная боль	12	13	7
Тошнота, рвота	4	6	1
Дискомфорт и боли в кишечнике	4	1	1
Диарея	4	2	1
Вирусные кишечные инфекции	3	0	2
Кандидоз неспецифической локализации	3	0	1
Боли в костях и мышцах	4	2	3

минимальное число умерших (1%) было в группах больных, получавших серевент и его компоненты по сравнению с больными, получавшими плацебо (3%). Снижение риска тяжелых обострений ХОБЛ, требующих применения пероральных ГКС (vs плацебо), отмечено во всех лечебных группах, однако у пациентов, принимавших серетид, этот показатель был максимальным (39%; $p < 0,001$) по сравнению с сальметеролом (29%) и флутиказоном (34%). Число дней, в течение которых больным не требовалось применять Б2АС короткого действия, также значительно отличалось у пациентов, получавших серетид (14% общего времени лечения), флутиказон (2%; vs серетид $p = 0,001$), сальметерол (2%; vs серетид $p = 0,004$) и плацебо (0%; vs серетид $p < 0,001$). В целом, применение серетиды привело к значительно более выраженному улучшению бронхиальной проходимости (по сравнению с компонентами этого препарата, назначаемыми отдельно). Кроме того, серетид имел преимущества по влиянию на самочувствие больных и выраженность симптомов. По предупреждению тяжелых обострений ХОБЛ серетид не отличался от флутиказона.

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) и некоторые ограничения при использовании серетиды

К наиболее частым НЛР, зарегистрированным в ходе клинических исследований серетиды (табл. 4), следует отнести увеличение риска респираторных инфекций, кандидоза полости рта, дисфонию и головную боль [34, 35]. Интенсивность этих явлений, как правило, не высока [39].

Таблица 5

Эквивалентные дозы иГКС и серетид [32]

ЛС	Суточная доза иГКС, мкг	Рекомендуемая доза серетид, мкг 2 раза в день
Беклометазон	420 462-840	100/50 250/50
Будесонид	400 800-1200 1600	100/50 250/50 500/50
Флюнизолид	1000 1250-2000	100/50 250/50
Флутиказон (аэрозоль)	176 440 660-880	100/50 250/50 500/50
Флутиказон (порошок)	200 500 1000	100/50 250/50 500/50
Триамцинолон	1000 1100-1600	100/50 250/50

Основными ограничениями для применения серетид являются [32]: тяжелое, угрожающее жизни обострение бронхиальной астмы, гиперчувствительность к компонентам препарата. Не следует назначать серетид больным, у которых в анамнезе имели место интубация, угрожающие жизни эпизоды бронхообструкции, частые госпитализации. Применение серетид несколько ограничено у больных с ГКС-резистентной БА [19]. Не рекомендуется принимать серетид больным с парадоксальным бронхоспазмом и ларингоспазмом, так как после приема сальметерола, хотя и очень редко, отмечалась парадоксальная бронхоспастическая реакция [42]. Не назначают серетид лицам с иммунодефицитом.

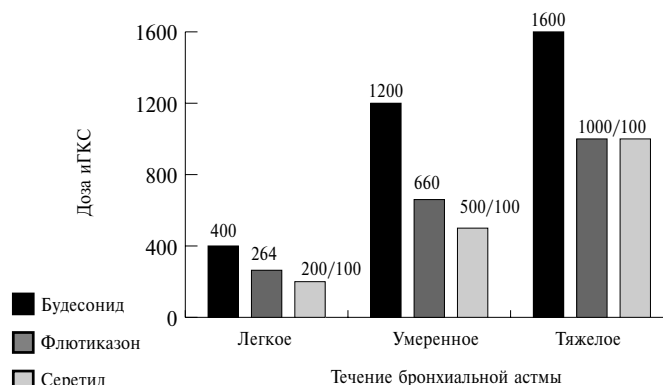
С осторожностью серетид рекомендуют больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, аритмии).

Серетид не назначают для купирования симптомов БА, в этом случае более предпочтительны Б2АС короткого действия. Прием Б2АС короткого действия на фоне лечения серетидом должен быть продолжен в отличие от Б2АС длительного действия, применение которых категорически противопоказано.

При необходимости увеличить у больного, принимающего серетид, дозу иГКС, не следует увеличивать кратность применения серетид, так как при этом доза сальметерола будет превышать необходимую. В этом случае лучше назначить больному серетид с более высоким содержанием флутиказона или дополнительно назначить флутиказон [44].

Системные концентрации флутиказона при его приеме через мультидиск почти в 2 раза меньше, чем при назначении в виде аэрозоля. Теоретически это может увеличивать риск развития надпочечниковой недостаточности у больных при переходе от лечения системными ГКС к приему серетид [32].

Рис. 10. Место серетид при ступенчатом подходе [2] к лечению БА [32]



Режим дозирования

При назначении серетид больным, ранее получавшим другие иГКС, можно ориентироваться на эквивалентные дозы серетид и некоторых иГКС, представленных в табл. 5 [32].

Закключение. Имеющиеся данные клинических исследований показали, что серетид при лечении БА и ХОБЛ оказался эффективнее, чем его компоненты, назначаемые по отдельности. Были представлены доказательства того, что у больных БА, не достигших полного контроля над заболеванием, комбинированная терапия иГКС в сочетании с сальметеролом оказалась наиболее эффективна, как и дальнейшее увеличение дозы иГКС. Таким образом, применение серетид позволяет снизить у больных БА дозы иГКС или достичь контроля за течением заболевания, не прибегая к дальнейшему увеличению дозы иГКС (рис. 10) [15, 16].

Серетид оказался первым комбинированным препаратом (иГКС+Б2АС длительного действия), эффективность которого доказана при лечении ХОБЛ [7].

Серетид имеет преимущества в плане повышения приверженности больных к лечению и представляется достаточно безопасным препаратом.

Abstract

Seretide is a new combined drug developed by GlaxoSmithKline in 1999 for treatment of the patients with asthma and chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). The present review puts the purpose to show benefits, which are provided with seretide application to control asthma symptoms and improve quality of life. Besides the data on seretide efficiency at the asthma patients, there is recent evidence it is also effective in patients with COPD. At a choice of a material the authors used results multicenter controlled clinical trials accessible in system MedLine, executed in view of the requirements ICH GCP.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: s 51-s 53.
2. Guidelines for the Diagnosis and Management of asthma. Expert panel report, No.2. National institutes of health, Bethesda, MD. (NIP Publication No. 97-4051).
3. Asthma in America web site: www.asthmainamerica.com
4. Asthma Insights & Reality in Europe web site: www.asthmaineurope.com
5. Code of federal regulation & ICH guidelines. Parexel / Barnett International Rose Tree Corporate Center. 2000.
6. Nelson H.S. Advair: Combination treatment with fluticasone propionate/salmeterol in the treatment of asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; # 2; Vol. 107:397-416.
7. TRISTAN COPD study. TRISTAN COPD Newsletter; 09.10.2001; p. 1-21.
8. Barnes P.J. Effects of β_2 -agonists and steroids on β_2 -adrenoreceptor. Eur Respir Rev 1998; 8: 55; 210-215.
9. Barnes P.J., Chung K.F., Page C.P. Inflammatory Mediators of Asthma: An Update. PHARM. REV. 1998; Vol. 50, No. 4; 515-96.
10. Kia Soong Tan, McFarlane L.C., Lipworth B.J. Concomitant Administration of Low-Dose Prednisolone Protects Against In Vivo β_2 -Adrenoceptor Subsensitization Induced by Regular Formoterol. Chest 1998; Vol. 113; # 1; 34-41.
11. Barnes P.J. Effects of β_2 -agonists on inflammatory cells. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1999; Vol. 104; # 2: 10-17.
12. Imran Aziz, Hall I.P., McFarlane L.C. et al. β_2 -Adrenoceptor regulation and bronchodilator sensitivity after regular treatment with formoterol in subjects with stable asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1998; Vol. 101; # 3: 337-341.
13. Бронхиальная астма, глобальная стратегия. Основные направления лечения профилактики астмы: Всемирная организация здравоохранения, Национальный институт сердца, легкие и кровь. Март 1993. Пульмонология, 1996; Приложение 1. - 165 с.
14. Woolcock A., Lundback B., Ringdal N., Jacques L.A. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:1481-8.
15. British Guidelines on Asthma Management. 1995 review and position statement. Thorax 1997;52(suppl 1):1-21.
16. Canadian asthma consensus report, 1999. CMAJ 1999; 161 [11 Suppl].
17. Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). BMJ, 20 MAY 2000: Vol 320; 1368-1379.
18. Nials A.T., Ball D.I., Butchers P.R. et al. Formoterol on airway smooth muscle and human lung mast cells: a comparison with salbutamol and salmeterol. Eur J Pharmacol 1994;251:127-35.
19. Chong L.K., Cooper E., Vardey C.J., Peachell P.T. Salmeterol inhibition of mediator release from human lung mast cells by β -adrenoceptor-dependent and independent mechanisms. Br J Pharmacol 1998;123:1009-15.
20. Proud D., Reynolds C.J., Lichtenstein L.M., Kagey-Sobotka A., Togias A. Intranasal salmeterol inhibits allergen-induced vascular permeability but not mast cell activation or cellular infiltration. Clin Exp Allergy 1998;28:868-75.
21. Bissonnette E.Y., Befus D. Anti-inflammatory effect of β_2 -agonists: inhibition of TNF- α release from human mast cells. J Allergy Clin Immunol 1997;100:825-31.
22. Butchers P.R., Vardey C.J., Johnson M. Salmeterol: a potent and long-acting inhibitor of inflammatory mediator release from human lung. Br J Pharmacol 1991;104:672-6.
23. Dowling R.B., Rayner C.F.J., Rutman A., Jackson A.D., Kanthakumar K., Dewar A. et al. Effect of salmeterol on *Pseudomonas aeruginosa* infection of respiratory mucosa. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:327-36.
24. Dowling R.B., Johnson M., Cole P.J., Wilson R. Effect of salmeterol on Haemophilus influenzae infection of respiratory mucosa *in vitro*. Eur Respir J 1998;11:86-90.
25. Baraniuk J., Ali M., Brody D., Maniscalco J., Gaumond E., Fitzgerald T. et al. Glucocorticoids induce beta2 -adrenergic receptor function in human nasal mucosa. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:704-10.
26. Eickelberg O., Roth M., Lox R., Bruce V., Rudiger J., Johnson M. et al. Ligand-independent activation of glucocorticoid receptor by beta2-adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. J Biol Chem 1999;274:1005-10.
27. Pang L., Knox A.J. Synergistic inhibition by β_2 -adrenoceptor agonists and corticosteroids on tumor necrosis factor- α -induced interleukin-8 release from cultured human airway smooth-muscle cells. Am J Respir Cell Mol Biol 2000;23:79-85.
28. Pang L.H., Knox A.J. Inhibition by β_2 -adrenoceptor agonists and dexamethasone on TNF α stimulated cotaxin release from human airway smooth muscle cells. Respir Med 1999;54(Suppl 3):A6.
29. Mak J.C.W., Nishikawa M., Shirasaki H., Miyayasu K., Barnes P.J. Protective effects of a glucocorticoid on downregulation of pulmonary β_2 -adrenergic receptors *in vivo*. J Clin Invest 1995;96:99-106.
30. Mak J.C.W., Nishikawa M., Barnes P.J. Glucocorticosteroids increase β_2 -adrenergic receptor transcription in human lung. Am J Physiol 1995;268:L41-6.
31. Anenden V., Egemba G., Kessel B., Johnson M., Costello J. Salmeterol facilitation of fluticasone-induced apoptosis in eosinophils of asthmatics pre- and post-antigen challenge [abstract]. Eur Respir J 1998;12(Suppl 28):157 s.
32. Mosby's Drug Consult. Mosby's GenRx®, 2002, 12th ed. Версия для Internet. Web site: www.mdconsult.com
33. Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee. Food and Drug Administration. 1995. Questions for the PADAC Meeting, September 25, 1995. U.S. Government Printing Office, Washington, DC.
34. Kavuru M., Melamed J., Gross G., LaForce C., House K., Prillaman B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2000;105:1108-16.
35. Shapiro G., Lumry W., Wolfe J., Given J., White M.V., Woodring A. et al. Combined salmeterol 50 mcg and fluticasone propionate 250 mcg in the Diskus device for the treatment of asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:S27-34.
36. Aubier M., Pieters W.R., Schlosser N.J., Steinmetz K.-O. Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 mcg) in combination in a Diskus® inhaler (Seretide®) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. Respir Med 1999;93:876-84.
37. Nelson H.S., Busse W.W., Kerwin E., Church N., Emmett A., Rickard K. et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. J Allergy Clin Immunol 2000;106:1088-95.
38. Цой А.Н., Архипов В.В. Применение системы доказательной медицины в лечении бронхиальной астмы // Русский медицинский журнал, 2001, № 1 (том 9), с. 4-8.
39. Finkelstein F.N. Risks of salmeterol [letter]. N Engl J Med, 1994; p. 331-1314.
40. Greening A.P., Wind P.W., Northfield M., Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Lancet, 1994; #344; p.219-224.
41. Grove A., Lipworth B.J. Bronchodilator subsensitivity to salbutamol after twice daily salmeterol in asthmatic patients. Lancet, 1995; #346; p. 201-6.
42. Wilkinson J.R.W., Roberts J.A., Bradding P., Holgate S.T., Howarth P.H. Paradoxical bronchoconstriction in asthmatic patients after salmeterol by metered dose inhaler. BMJ, 1992; #305; p. 931-932.
43. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М., 1997.
44. British National Formulary. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. # 38.
45. Postma D.S., Kerstjens H.A.M. Are Inhaled Glucocorticosteroids Effective in Chronic Obstructive Pulmonary Disease? Am J Respir Crit Care Med 1999;160: S66-S71.
46. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH and World Health Organization. Executive summary. 2000.
47. Johnson M. β -Adrenoceptor. Am. J. Respir. Crit. Care Med., Volume 158, Number 5, November 1998, S.146-153.
48. Newnham D.M., Grove A., McDevitt D.G., Lipworth B.J. Subsensitization of bronchodilator and systemic β_2 -adrenoceptor responses after regular twice daily treatment with formoterol dry powder in asthmatic patients. Thorax 1995;50:497-504.
49. Barnes P.J., Woolcock A.J. Difficult asthma. Eur Respir J 1998; 12: 1209-1218.

Влияние некоторых лекарственных препаратов различных фармакологических групп на вариабельность ритма сердца

М.В.Гуревич, П.В.Стручков, О.В.Александров

Кафедра внутренних болезней МБФ

Российского государственного медицинского университета, Москва

В работе приведены систематизированные данные о влиянии ряда препаратов на вариабельность ритма сердца (ВРС). β -блокаторы у больных ИБС приводят к значительному увеличению ВРС за счет увеличения ее компонентов, обусловленных влиянием парасимпатической нервной системы, предупреждают усиление симпатических влияний в ранние утренние часы, что улучшает течение заболевания и прогноз. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (эналаприл, каптоприл и др.) улучшают параметры ВРС, а следовательно улучшают прогноз по отношению к риску внезапной смерти и жизнеугрожающих аритмий у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Антагонисты кальция снижают низкочастотные составляющие спектра у больных острым инфарктом миокарда (улучшая при этом прогноз течения заболевания). β -адреномиметики снижают общую вариабельность ритма сердца, за счет повышения симпатического влияния при значимом улучшении функции внешнего дыхания. Так как при ИБС желательно улучшать ВРС с целью улучшения прогноза заболевания, то исходя из влияния на ВРС, больным ИБС можно рекомендовать применение β -блокаторов, ингибиторов АПФ, антагонистов кальция.

Суточное мониторирование ЭКГ широко используется в клинике для различных диагностических, прогностических и лечебных целей. В настоящее время, наряду с анализом нарушений ритма сердца и проводимости, появилась возможность количественной оценки длительности и расположения сегментов, в частности смещения сегмента ST, что используется для диагностики ИБС. В последнее время суточное мониторирование ЭКГ используется и для оценки функции электрокардиостимулятора и циклической изменчивости ритма сердца, определяемой на основании различных вычисляемых параметров оцифрованной записи ЭКГ. Возможность компьютерной обработки суточного сердечного ритма, зарегистрированного в условиях свободной активности, создает уникальную возможность как для учета биоритмологических влияний, так и для оценки экстракардиальной регуляции ритма сердца. Изменение ритма сердца — универсальная оперативная реакция целостного организма в ответ на любое воздействие внешней среды. В ее основе лежит обеспечение баланса между симпатической и парасимпатической нервной системами [1]. Именно на этом основываются многочисленные методы анализа вариабельности ритма сердца. Сердечный ритм является индикатором отклонений, возникающих в регулирующих системах, предшествующих гемодинамическим, метаболическим нарушениям. Поэтому изменение сердечного ритма является наиболее ранним прогностическим признаком многих заболе-

ваний сердечно-сосудистой, нервной, дыхательной, эндокринной систем и т.д. [2]. Еще одно направление анализа вариабельности сердечного ритма в клинической практике — это подбор оптимальных доз препаратов с учетом фона вегетативной регуляции организма и контроль за проводимой терапией [3, 4]. При нормальном состоянии сердечно-сосудистой системы промежуток времени между двумя соседними сердечными сокращениями меняется от сокращения к сокращению. Эту изменчивость принято называть вариабельностью ритма сердца (ВРС) [5, 6, 7].

Принципы анализа ВРС

Современные методы анализа ВРС можно разбить на две основные группы: к первой группе относятся так называемые методы анализа во временной области, ко второй группе — методы анализа в частотной области.

I. Среди методов анализа во временной области выделяют два основных направления: статистические методы, основанные на оценивании различных статистических характеристик интервалов RR, и геометрические методы, заключающиеся в оценке формы и параметров гистограммы распределения интервалов RR за исследуемый промежуток времени [3, 8].

1) При статистическом анализе ВРС оцениваются два типа величин: длительность интервалов RR и разность длительностей соседних интервалов RR:

а) при оценке длительности интервалов RR ис-

пользуются следующие характеристики: SDNN — стандартное отклонение величин интервалов RR за весь рассматриваемый период; SDANN — стандартное отклонение величин усредненных интервалов RR, полученных за все 5-минутные участки, на которые поделен период регистрации (24 ч); SDNNindex — среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам, на которые поделен период наблюдения (24 ч);

б) при оценке разностей длительностей соседних интервалов RR применяются следующие показатели: PNN₅₀ (%) — процент NN50 от общего количества последовательных пар интервалов RR; RMSSD — квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов RR, полученных за весь период записи;

2) Геометрический метод анализа ВРС включает построение и анализ гистограмм интервалов RR.

II. Методы второй группы - спектральные — применяются для выявления характерных периодов в динамике изменения длительности интервалов RR или, что тоже самое, периодов в динамике ЧСС. Помимо этого, при спектральном анализе оценивается вклад тех или иных периодических составляющих в динамические изменения ЧСС. При спектральном анализе принято определять следующие параметры [1]:

1) высокочастотные колебания (HF): 0,15-0,40 Гц. Спектральная мощность отражает влияние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы на сердечный ритм;

2) низкочастотные колебания (LF): 0,04-0,15 Гц. Спектральная мощность в этом диапазоне преимущественно отражает влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы на сердечный ритм;

3) очень низкочастотные колебания (VLF): 0,003-0,04 Гц. Спектральная мощность в этом диапазоне отражает гуморальные влияния на сердечный ритм;

4) общая мощность спектра (Total): 0,003-0,40 Гц.

Отражает суммарную активность вегетативного воздействия на сердечный ритм;

5) мощность в диапазоне высоких частот, выраженная в нормализованных единицах:

$$HFnu = \frac{HF}{Total - VLF} * 100$$

6) мощность в диапазоне низких частот, выраженная в нормализованных единицах:

$$LFnu = \frac{LF}{Total - VLF} * 100$$

7) LFnu/HFnu — это соотношение характеризует баланс симпатических и парасимпатических влияний (табл. 1).

Клиническое значение анализа ВРС. Исследование ВРС при сердечно-сосудистой патологии. На основании анализа соотношения быстрых и медленных ритмов экспериментально доказано, что при наличии опасных для жизни аритмий увеличивается симпатическая активность и снижается парасимпатическая активность [5, 9, 10]. В популяционном исследовании Североамериканской многоцентровой группы по изучению больных после инфаркта миокарда было показано, что низкий показатель стандартного отклонения интервалов RR за сутки (SDNN < 50 мс) тесно коррелирует с риском внезапной смерти, причем даже более выражено, чем показатели фракции выброса левого желудочка, количество желудочковых аритмий при холтеровском мониторинге и толерантность к физической нагрузке [6]. Показаны изменения активности вегетативной нервной системы при острой и хронической сердечной недостаточности: N.S. Noda et al. установили, что уменьшение ВРС — независимый предиктор смерти при хронической сердечной недостаточности [11]. В своем исследовании мы показали снижение параметров ВРС (SDNN, SDANNind) при утяжелении течения ишемической болезни сердца [12]. Интенсивно изучается связь вегетативной дисфункции и артериальной гипертонии: D. P. Liao и соавт. нашли, что уменьшение парасимпатической активности (уменьшение HF-спектра, снижение SDNN) сопряжено с риском развития гипертензии [13].

Использование анализа ВРС у больных диабетической нейропатией. Вегетативная нейропатия, являющаяся осложнением сахарного диабета, характеризуется ранней и диссеминированной нейрональной дегенерацией малых нервных волокон как симпатического, так и парасимпатического трактов, с момента появления ее клинических проявлений ожидаемая смертность составляет 50%, при этом резко снижается показатель pNN50 [14].

Таблица 1.
Должные величины показателей спектрального анализа ВРС [22].

Показатель	Ед. изм.	Значение
Общая мощность спектра (Total)	мс ²	3466±1018
Мощность спектра в диапазоне низких частот (LF)	мс ²	1170±416
Мощность спектра в диапазоне высоких частот (HF)	мс ²	975±203
Мощность спектра в диапазоне низких частот в нормализованных единицах	n.u.	54±4
Мощность спектра в диапазоне высоких частот в нормализованных единицах	n.u.	29±3
Соотношение мощностей низких и высоких частот (LF/HF)		1,5-2,0

Использование анализа ВРС при легочной патологии. В работе А.В.Соколова изучался системный подход к диагностике синдрома дыхательной недостаточности и степени его выраженности у больных хроническим бронхитом [15]. Автор показал, что основными проявлениями синдрома дыхательной недостаточности у больных хроническим бронхитом являются не только симптомокомплекс одышки, но и снижение резервных возможностей организма. Р.Х.Зулкарнеев показал снижение общей ВРС, а также ее высокочастотных и низкочастотных составляющих по мере нарастания тяжести течения бронхиальной астмы, что свидетельствует об общем снижении вегетативного влияния на сердечный ритм [16]. В работах Watson J.P. и Nola A. было показано снижение SDNN и pNN50 при увеличении артериальной гипоксемии у больных хроническим обструктивным бронхитом [11, 17].

Влияние фармакологических препаратов на ВРС. Исходя из представлений о клинической значимости ВРС, во многих работах изучались изменения параметров ВРС под влиянием различных лекарственных веществ для того, чтобы оценить возможность их применения с целью коррекции состояния вегетативной регуляции ритма сердца и улучшения прогноза течения заболевания, а также для улучшения качества жизни больных. До настоящего времени не удалось получить препараты, избирательно регулирующие ВРС и не затрагивающие другие функции организма, однако было подтверждено, что многие известные препараты, нашедшие широкое применение в клинике, оказывают влияние на ВРС, что можно рассматривать в качестве их побочного эффекта. В ряде случаев он положительный (увеличение ВРС), в ряде — отрицательный (снижение ВРС).

β-адреномиметики. В работах Jartti и соавт. (1997, 1998) рассмотрено снижение ВРС при воздействии салбутамола [18, 19]. Jartti et al. описали результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования больных бронхиальной астмой. Исследовались функция внешнего дыхания и систолическое артериальное давление, проводился спектральный анализ ВРС в течение 20 мин до и через 2 ч после ингаляции салбутамола (50 мкг в день за два приема). Исследование показало снижение общей ВРС за счет повышения симпатического влияния при значимом улучшении функции внешнего дыхания [18]. Однако в работе М.Р.Якушиной (1995) доказано, что у больных хроническим обструктивным бронхитом с умеренно и значительно выраженной бронхиальной обструкцией курс приема салбутамола (6 мг 2 раза в день в течение 10 дней) приводил к уменьше-

нию симпатических влияний на регуляцию ритма сердца [20]. Таким образом, назначение препаратов данной группы больным хроническими обструктивными заболеваниями с сопутствующей сердечной патологией должно проводиться с осторожностью и желательно под контролем анализа ВРС при суточном мониторингировании ЭКГ.

М-холинолитики. В работе А.Б.Шабуниной, (2000) было показано, что монотерапия ипратропиума бромидом в суточной дозе 120-180 мкг в течение 12 нед. при хроническом обструктивном бронхите приводит к оптимизации вегетативной регуляции ритма сердца, уменьшая выраженность симпатикотонии у таких больных [21]. Ввиду вышесказанного возможно применение ипратропиума бромида при хроническом обструктивном бронхите при сопутствующей сердечной патологии.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента. В многих отечественных и зарубежных работах было показано улучшение параметров ВРС, а следовательно улучшение прогноза по отношению к риску внезапной смерти и жизнеугрожающих аритмий у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы при применении различных ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. I.Derad (1996) доказал повышение парасимпатического тонуса и уменьшение симпатического тонуса вегетативной нервной системы при применении ингибитора ангиотензин-превращающего фермента эналаприла; кроме того, авторами было показано, что у больных ИБС при применении эналаприла (10 мг) и фозиноприла (20 мг) через 6 ч после перорального приема наступает достоверное увеличение парасимпатической активности, снижение концентрации катехоламинов и кортизола в плазме крови [2]. В исследовании Jansson K. и соавт. (1999) доказано, что каптоприл (по 25 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес.) увеличивает ВРС у больных идиопатической дилатационной кардиомиопатией, причем данный эффект сохраняется в течение по крайней мере 1 месяца [22]. В работе Завадкина А.В. и Степановой Н.С. (2000) исследовалось влияние эналаприла (5 мг в сутки в течение 12 нед.) на желудочковую эктопическую активность и на ВРС у больных с сердечной недостаточностью. После 12 нед. терапии улучшились показатели суточной ВРС и достоверно уменьшилось количество значимых и жизнеугрожаемых желудочковых экстрасистол [23]. Таким образом, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента улучшают параметры ВРС, а, следовательно, прогноз в отношении риска внезапной смерти и жизнеугрожающих аритмий у больных с патологией сердечно-сосудистой системы.

β-блокаторы изменяют спектр сердечного ритма в сторону увеличения высокочастотной составляющей спектра; вклад среднечастотной и низкочастотной составляющих, напротив, уменьшается, что говорит о нормализации вегетативной регуляции ритма сердца. β-блокаторы у больных ИБС приводят к значительному увеличению ВРС за счет увеличения влияния парасимпатической нервной системы, предупреждают усиление симпатических влияний в ранние утренние часы. А. Kardos и соавт. (1998) у 50 пациентов после инфаркта миокарда 5-недельной давности исследовали действие липофильных (метопролол) и гидрофильных (атенолол) β-блокаторов на вегетативный баланс. Атенлол в дозе 50 мг/сут и метопролол в дозе 100 мг/сут применяли в течение 4 нед. В исследовании как в покое, так и при нагрузке (психологический стресс, ортостатическая проба), выявлено, что частота сердечных сокращений и соотношение симпатической и парасимпатических нервных систем были ниже в группе получавших атенолол [13], что свидетельствует о менее выраженном влиянии атенолола на вегетативную нервную систему, чем метопролола. В. Wennerblom и соавт. (1998) показали, что метопролол в дозе 100 мг/сут., уменьшая тонус симпатической нервной системы, улучшал прогноз течения заболевания у больных ИБС стенокардией напряжения функциональный класс II-III [24]. И.С.Явелов и соавт (1999) показали, что у больных с нестабильной стенокардией через 1 нед. регулярного приема метопролола и атенолола (в средней суточной дозе 282 и 148 мг/сут соответственно) происходят нормализация ВРС и относительное увеличение вагус-

ной активности, причем увеличение ВРС наблюдается только у больных со средней частотой сердечных сокращений в покое более 67 уд./мин [25]. В исследовании А. Mortara et al. (2000) отмечено увеличение показателей временного анализа ВРС у больных с хронической сердечной недостаточностью при длительном воздействии неселективного β-блокатора карведилола в дозе 12,5 мг 2 раза в сутки [26]. И.В.Демидова и соавт. (2000) показали высокую активность нового кардиоселективного β-блокатора бисопролола в дозе 5 мг 1 раз в сутки в течение 16 нед. у больных с постинфарктной сердечной недостаточностью (функциональный класс III и IV), который значимо увеличивал параметры ВРС через 16 нед. терапии [27].

Антиаритмические препараты. Информация о влиянии на ВРС пропafenона противоречива: он по данным В.М. Михайлова [13], подобно β-блокаторам, усиливает парасимпатическую активность, тем самым улучшая показатели ВРС, однако его влияние меньше выражено, чем метопролола и других β-блокаторов. Отмечено, что пропafenон уменьшает временные характеристики ВРС у пациентов с хроническими желудочковыми аритмиями [6]. Кроме того, пропafenон снижает ВРС, уменьшая соотношение низкочастотных и высокочастотных характеристик ВРС [6]. П.В.Дмитрюк (1997) показал, что независимо от состояния вегетативной нервной системы, препарат повышает тонус симпатического отдела и одновременно снижает вагусное влияние на сердце [28]. Таким образом, пропafenон и его аналоги, возможно, имеют разнонаправленное влияние на ВРС, при этом, по-видимому, применение этих препаратов нежелательно у больных, перенесших инфаркт миокарда, вследствие ухудшения прогноза течения заболевания.

Другой антиаритмический препарат - амиодарон - не оказывает значимого влияния на ВРС [6]. Поэтому при необходимости назначать антиаритмические препараты больным ИБС предпочтение следует давать амиодарону, а не пропafenону. Исходя из данных о влиянии на ВРС, амиодарон улучшает прогноз течения заболевания у больных ИБС.

Антагонисты кальция. Дилтиазем снижает низкочастотные составляющие спектра у больных острым инфарктом миокарда (улучшая при этом прогноз течения заболевания) в той же степени, что и β-блокаторы [29]. В работе О.А.Голощапова и соавт. (2000) было показано, что нифедипин у большинства больных артериальной гипертонией незначительно снижает ВРС [30]. Таким образом, целесообразно применение антагонистов

Таблица 2.
Возрастные нормы параметров статистического анализа ВРС *[44].

Возраст, лет	SDNN, мс	SDDANN, мс	RMSSD, мс
20-29	109-187	94-180	24-62
30-39	111-175	97-163	24-46
40-49	102-162	75-156	20-42
50-59	94-148	79-133	16-34
60-69	89-153	80-142	16-28
70-79	102-146	94-134	17-31
80-99	83-129	71-119	1-7

*- взаимосвязь параметров временного и спектрального анализа ВРС при суточном мониторинге ЭКГ и их физиологическая интерпретация [22]: 1) SDNN, мс – соответствует общей мощности спектра ВРС: отражает интегральное влияние вегетативной нервной системы на ритм сердца, 2) SDDANN, мс – соответствует мощности низкочастотных колебаний ВРС: отражает влияние симпатической нервной системы на ритм сердца, 3) RMSSD, мс – соответствует мощности высокочастотных колебаний ВРС: отражает влияние парасимпатической нервной системы на ритм сердца.

кальция (дилтиазем и его аналоги; нифедипин следует применять с осторожностью, предпочтительно ретардные формы).

Эстрогены. По данным G.Rosano (1993) у здоровых женщин, находящихся в периоде постменопаузы на заместительной гормональной терапии 17 β -эстрадиолом в дозе 1 мг/сут на протяжении 4 мес., достоверно повышались показатели ВРС, что свидетельствует о нормализации функции вегетативной нервной системы в отношении контроля над сердечно-сосудистой системой [31].

Заключение. Исходя из данных о влиянии ряда фармакологических препаратов на ВРС, представляется целесообразным применение некоторых препаратов для увеличения ВРС в целях улучшения прогноза течения сердечно-сосудистых заболеваний с целью коррек-

ции вегетативной регуляции сердечного ритма. В первую очередь, это касается β -блокаторов и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, в частности эналаприла, каптоприла и др.

Abstract

24-hour ECG-monitoring is used for diagnostic, prognostic and remedial purpose. Together with the analysis of impairment of cardiac rhythm and conduction there is the quantitative assessment of localization and duration of ST-segment. It is used for diagnostic of chronic coronary disease. The 24-hour ECG-monitoring is also used for the value of electrocardiostimulator function and cyclic cardiac rhythm variability. The influence of different drugs on cyclic cardiac rhythm variability is described in this article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения. — Иваново: Изд-во Ивановской госуд. мед. академии, 2000. — 200 с.
2. Derad I., Otterbein A., Molle M., Petrowsky R., Born J., Fehm H.L. The angiotensin converting enzyme inhibitors fosinopril and enalapril differ in their central nervous effects in humans. — J. Hypertens., 1996. V. 14. N. 11. P. 1309-1315.
3. Рябыкина Г.В., Соловьев А.В. Вариабельность ритма сердца. — М.: Изд-во «СтарКо», 1998. — 200 с.
4. Явелов И.С., Зуйков Ю.А., Деев А.Д., Травина Е.Е., Грацианский Н.А., Аверков О.В., Ваулин Н.А. Опыт изучения вариабельности ритма сердца при острых коронарных синдромах. — Росс. Кардиол. Журн., 1999. № 1. С. 3-10.
5. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. — М.: Наука, 1984. — 221 с.
6. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского Кардиологического Общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии. — Вестник аритмологии, 1999. № 11. С. 53-78.
7. van Ravenswaaij-Arts C.A., Kolle L.A., Hopman J.C., Stoelinga G.B. Heart rate variability. — Ann. of intern. Med., 1993. V. 118. P. 436-447.
8. Дабровский А., Дабровский Б., Пиотрович Р. Суточное мониторирование ЭКГ. — М: Медпрактика, 1999. — 208 с.
9. Akselrod S., Gordon D., Ubel F.A. et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. — Science, 1981. V. 213. N. 4504. P. 220-222.
10. van Ravenswaaij-Arts C.A., Kolle L.A., Hopman J.C., Stoelinga G.B. Heart rate variability. — Ann. of intern. Med., 1993. V. 118. P. 436-447.
11. Noda A., Yasuma F., Okada T., Yokota M. Circadian rhythm of autonomic activity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. — Clin. Cardiol., 1998. V. 21. N. 4. P. 271-276.
12. Стручков П.В., Зубкова А.В., Короткова Е.С., Гуревич М.В. Зависимость параметров вариабельности ритма сердца при суточном мониторировании ЭКГ от возраста больных разными формами ИБС. — Вестник аритмологии, 2000. № 17. С. 66.
13. Кирячков Ю.Ю., Хмелевский Я.М., Воронцова Е.В. Компьютерный анализ вариабельности сердечного ритма: методики, интерпретация, клиническое применение. — Анастезиология и реаниматология, 2000. № 2. С. 56-62.
14. Bernardi L., Ricordi L., Lazzati P. Impaired circulation modulation of sympathovagal activity in diabetes. — Circulation, 1989. V. 79. P. 1443-1452.
15. Соколов А.В. Системный анализ синдрома дыхательной недостаточности у больных хроническим бронхитом. — автореферат диссертации ... д.м.н. - Рязань, 2000. 39 с.
16. Зулкарнеев Р.Х. Диагностическое значение оценки вариабельности кардиореспираторного паттерна у больных бронхиальной астмой. — автореферат диссертации ... к.м.н. - Уфа, 1997. 24 с.
17. Watson J.P., Nolan J., Elliott M.W. Autonomic dysfunction in patients with nocturnal hypoventilation in extrapulmonary restrictive disease. — Eur. Respir. J., 1999. V. 13. N. 5. P. 1097-1102.
18. Jartti T.T., Kaila T.J., Tahvanainen K.U., Kuulela T.A., Vanto T.T., Valimäki I.A. Altered cardiovascular autonomic regulation after salbutamol treatment in asthmatic children. — Clin. Physiol., 1998. V. 18. N. 7. P. 345-353.
19. Jartti T., Tahvanainen K., Vanto T. The acute effects of inhaled salbutamol on the beat-to-beat variability of heart rate and blood pressure assessed by spectral analysis. — Br. J. Clin. Pharmacol., 1997. V. 43. N. 4. P. 421-428.
20. Якушина М.Р. Клинико-инструментальная характеристика кардиореспираторной системы и вегетативного гомеостаза у больных хроническим обструктивным бронхитом. — автореферат диссертации ... к.м.н. - Рязань, 1995. 24 с.
21. Шабунина А.Б. Вегетативная регуляция при хроническом обструктивном бронхите и ее динамика в процессе лечения больных ипратропиума бромидом. — автореферат диссертации ... к.м.н. - Пермь, 2000. 20 с.
22. Jansson K., Hagerman I., Ostund R., Karlberg K.E., Nylander E., Nyquist O., Dahlstrom U. The effects of metoprolol and captopril on heart rate variability in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. — Clin. Cardiol., 1999. V. 22. N. 6. P. 397-402.
23. Завадкин А.В., Степанова Н.С. Динамика желудочковой эктопической активности, ишемических проявлений и показателей вариабельности ритма сердца у больных сердечной недостаточностью при лечении эднитом. — Тезисы VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 2000. С. 38.
24. Wennerblom B., Courmel Ph., Hermida J.S. et al. Heart rate variability in myocardial hypertrophy and heart failure, and effects of beta-blocking therapy. — Eur. Heart J., 1991. V. 12. P. 412-422.
25. Явелов И.С., Зуйков Ю.А., Деев А.Д., Травина Е.Е., Грацианский Н.А., Аверков О.В., Ваулин Н.А. Опыт изучения вариабельности ритма сердца при острых коронарных синдромах. — Росс. Кардиол. Журн., 1999. № 1. С. 3-10.
26. Mortara A., La Rovere M.T., Pinna G.D., Maestri R., Capomolla S., Cobelli F. Nonselective beta-adrenergic blocking agent, carvedilol, improves arterial baroreflex gain and heart rate variability in patients with stable chronic heart failure. — Am. Heart J., 2000. V. 139. N. 6. P. 1088-1095.
27. Демидова И.В., Терещенко С.Н., Моисеев В.С. Влияние биспролола на вариабельность сердечного ритма у больных хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA. — Тезисы VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 2000. С. 34.
28. Дмитриук П.В. и др. Влияние пропафенона на динамику ритмографических показателей и качество жизни у больных с экстрасистолической аритмией. — Кардиология, 1997. Т. 37. № 3. С. 47-50.
29. Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма. — В сборнике «Современная электрокардиография: новые возможности и области применения в клинике». — М., 2000. С. 24-27.
30. Голошапов О.В. и соавт. Разнонаправленное влияние нифедипина b-блокатора пропранолола на вариабельность ритма сердца у больных артериальной гипертензией. — Тезисы VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», 2000. С. 32.
31. Rosano G.M., Collins P., Jiang C. et al. Cardiovascular protection by estrogen — a calcium antagonist effect? — Lancet, 1993. V. 341. P. 1264-1265.

Диагностическая и лечебная артроскопия при ревматических поражениях крупных суставов

В.В. Лялина, Ф.Л. Лазко, Г.И. Сторожак

Кафедра госпитальной терапии №2 РГМУ, Москва
Кафедра травматологии и ортопедии РУДН, Москва

Одной из важнейших проблем современной артрологии и ревматологии является ранняя диагностика артритов. Общеизвестно, что в настоящее время тактика - как можно более раннее начало лечения, влияющее на дальнейшее течение заболевания. Однако ранние проявления могут быть не типичны и не удовлетворяют диагностическим критериям, что не позволяет выработать адекватную тактику дальнейшего лечения.

В качестве характерного примера можно привести ситуацию дебюта ревматоидного артрита (РА) в виде моно- или олигосиновита. По данным различных авторов, от 7 до 48% дебютов РА приходится на моно- или олигосиновиты крупных суставов, преимущественно коленных, когда типичный ревматоидный суставной синдром развивается несколькими месяцами или годами позже начала заболевания. Не менее показателен моно- или олигоартрит в дебюте псориатической артропатии (ПА) в нередких случаях отсутствия кожного псориаза. Упорный рецидивирующий моносиновит коленного сустава может указывать на наличие ранней стадии синовиального хондроматоза. Данный ряд примеров может быть продолжен. Важно, что подобный моно- или олигосиновит клинически не имеет специфических черт дебютирующего заболевания.

Располагая неоднозначной клинической картиной и сомнительными данными лабораторных исследований при синовите неясного генеза, врач вынужден месяцами, а порой и годами наблюдать пациента, ожидая, когда болезнь примет оформленные очертания.

В этой связи особую актуальность приобретает возможность изучения синовиальной оболочки, изменения которой при ряде заболеваний весьма специфичны, несмотря на отсутствие типичной клинической картины. До недавнего времени образцы синовиальной оболочки для исследований могли быть получены либо интраоперационно, либо с помощью чрескожной слепой биопсии. Информативность последней была подвергнута сомнению еще Forestier в 1932 г. Однако данный метод оставался практически безальтернативным долгие десятилетия. Появление

артроскопии сделало возможным разработку качественно новых путей синовиальной диагностики артритов.

Внедренная в медицинскую практику в конце 60-х гг., артроскопия немедленно завоевала признание во всем мире. Уже в 70-80 гг. появляется ряд фундаментальных руководств по артроскопии и начинается активная публикация работ научного и практического свойства. В нашей стране артроскопическое оборудование появилось в середине 70-х гг., однако широкое распространение артроскопии происходит лишь в настоящее время.

В современной клинической практике артроскопия выполняется с помощью артроскопов 30-, реже 70-градусного обзора, соединяемых с видеокамерой. Изображение транслируется на монитор с 20-кратным увеличением. Используемый холодный свет передается от источника по световодам. В настоящее время артроскопия проводится почти исключительно на водной среде, создаваемой с помощью ирригационной системы. Для выполнения внутрисуставных манипуляций применяется набор инструментов. Для введения в полость сустава оптической, ирригационной систем и инструментария используют 2-3 стандартных доступа через разрезы 0,5 см. Наиболее популярны проводниковая или местная внутрисуставная анестезия. Различные диаметры артроскопов позволяют проводить эндоскопию суставов различного размера: коленных, плечевых, голеностопных, локтевых, лучезапястных, височно-нижнечелюстных.

Показаниями для диагностической и оперативной артроскопии являются любые острые и хронические заболевания и травмы суставов. Абсолютными противопоказаниями являются костный анкилоз, обширные травмы и разможения, относительным - гнойничковые высыпания и инфицированные раны в области артроскопических входов.

Областью преимущественного применения артроскопии остается травматология. Возможность визуализации 90-95% полости сустава, установления 100% диагноза различных повреждений внутрисуставных структур

тур за 5-10 мин, проведения большого спектра мало-травматичных и высокоэффективных операций и кратчайший реабилитационный период - лишь основные достоинства этого метода.

Применению артроскопии при **ревматических поражениях суставов** исторически уделялось гораздо меньше внимания, что в немалой степени связано с традиционным консерватизмом ревматологии. Исключение составляет деформирующий остеоартроз, хирургическим лечением которого с помощью артроскопии занимались травматологи-ортопеды. Именно благодаря артроскопии за последние годы сформирован принципиально новый подход к вопросам диагностики и лечения патологии внутрисуставного хряща.

Ревматологов артроскопия привлекала также и возможностью изучения макроскопической картины синовиальной оболочки *in vivo* при большом увеличении с целью выявления патогномоничных признаков различных заболеваний. Результаты предпринятых немногочисленных исследований определили разделение ревматических поражений суставов на абсолютно диагностируемые с помощью артроскопии и те, при которых артроскопия вносит определенный, но не определяющий вклад в диагноз. Так, например, артроскопия однозначно признана методом универсальной диагностики поражений синовиальной оболочки опухолевой природы: villazo-нодулярного синовита, хондроматоза, синовиомы и др., а также при охронозе и туберкулезном поражении сустава.

Большинство авторов сходятся во мнении, что при микрокристаллических синовитах артроскопия позволяет лишь установить наличие отложений кристаллов в полости сустава, но не идентифицирует их визуально, без дальнейшей микроскопии артроскопически полученного биоптата.

Что касается патогномоничных артроскопических признаков таких заболеваний, как РА, ПА, болезнь Рейтера (БР), болезнь Бехтерева (АС), то в настоящее время единого суждения среди исследователей не существует. По результатам артроскопического исследования коленных суставов больных РА с различной давностью заболевания, рядом авторов были выделены такие признаки, как выраженная гиперемия, гипертрофия и полипообразная форма ворсин, наложения фибрина, наличие паннуса, разнообразие форм ворсин и образование инвазивного сосудистого паннуса и краевых эрозий суставного хряща. Л.В.Лучихиной (1985) рассматривает артроскопические признаки РА в зависимости от длительности заболевания. Помимо гиперемии, отека и фибриновых наложений при длительности заболевания до одного года автор указала на наличие большого количества длинных тонких ворсин с резко обозначенным сосудистым рисунком и отсутствие паннуса и эрозий. При длительности заболевания от 1 года до 5 лет отмечались наличие коничес-

ких, вторичных и восковидных ворсин, частая встречаемость паннуса и эрозий хряща. В группе с длительностью заболевания более 5 лет автор обратила внимание на преобладание фиброза синовиальной оболочки. При ПА описано сочетание мелких и гипертрофированных ворсин листовидной остроконечной или разветвленной формы, участков своеобразного разрыхления синовиальной оболочки, небольшого количества паутинообразных или рыхлых отложений фибрина, очагово располагающийся, неинвазивный паннус в 25% случаев. Кроме того, в ряде случаев также наблюдался фиолетовый оттенок гиперемии. При АС и БР исследователями было отмечено сочетание мелких соскообразных ворсин с крупными полиповидными, умеренную гипертрофию синовиальной оболочки, скудные отложения фибрина и частая встречаемость фиолетового оттенка гиперемии. Авторы пришли к выводу, что артроскопическая картина при АС БР в целом весьма схожа с таковой при ПА. В других исследованиях при БР была описывалась гладкая оболочка с наложениями фибрина в виде стустков.

Таким образом, ряд авторов, несмотря на различия в суждениях о наиболее характерных артроскопических признаках РА, ПА, АС и БР, приходят к выводу о **принципиальной возможности** артроскопической дифференциальной диагностики данных заболеваний. В то же время существует мнение, что артроскопия не имеет самостоятельного значения в диагностике воспалительных заболеваний суставов. Некоторые авторы придерживаются точки зрения, что качественных артроскопически определяемых отличий между изменениями синовиальной оболочки при ревматических, посттравматических и вторичных, обусловленных деформирующим остеоартрозом синовитах не существует.

Если самостоятельная диагностическая значимость артроскопии остается предметом дискуссий, то возможность выполнения под артроскопическим контролем **прицельной биопсии синовиальной оболочки** с последующим гистологическим изучением трудно переоценить. Особое значение возможность изучения биоптата приобретает в случаях указанных синовитов, для которых в настоящее время не описаны четкие артроскопические диагностические признаки.

Низкая информативность метода **чрескожной слепой биопсии (ЧСБ)** обусловлена не только несовершенством технологии, но и известной неравномерностью и вариабельностью распределения патологических изменений синовиальной оболочки в пределах одного сустава. Wysocky и Brinkhous (1972) при РА отмечали преобладание сосочковой гиперплазии и лимфоплазмодитарной инфильтрации в ареолярной и адипозной областях синовиальной оболочки, а в фиброзных областях - преобладание фибриновых наложений и нейтрофильной инфильтрации. Naas (1987) пришел к выводу о несоот-

ветствии данных слепой биопсии клиническому диагнозу. Внедрение артроскопии принесло новые доказательства несостоятельности ЧСБ.

При изучении артроскопической картины РА исследователи в ряде случаев наблюдали нормальную синовиальную оболочку в полости верхнего заворота коленного сустава (области, где чаще всего производится ЧСБ!) при наличии выраженных изменений в других областях сустава, а также чередование участков с выраженными изменениями и малоизмененных, наличие наибольшей выраженности изменений в прилежащих к хрящу участках синовиальной оболочки.

Таким образом, преимущество артроскопии заключается не только в возможности изучения макроскопической картины изменений синовиальной оболочки *in vivo*, но и осуществления прицельной биопсии наиболее измененных и информативных участков для последующего гистологического исследования. Комплексный анализ получаемых данных способен оказать существенную помощь в установлении диагноза.

С 1997 г. в Медсанчасти ЗИЛ применяются современные артроскопические методики при различных ревматических поражениях коленного, плечевого, локтевого и голеностопного суставов. Используется артроскопическая техника корпорации **STRYKER (USA)**.

Артроскопическая картина и гистологическое исследование прицельно полученного биоптата синовиальной оболочки позволили нам установить диагноз и определить тактику дальнейшего лечения в 69 случаях моно- и олигосиновита указанных суставов неясного генеза. В 23 клинически неясных случаях был установлен диагноз РА, в 6 - реактивного постинфекционного синовита, в 18 - неспецифического синовита на фоне поражения хряща различного генеза, в 7 - подагрической артропатии, в 5 - ПА, в 3 - хондрокальциноза, в 3 - истинного хондроматоза и в 3 случаях - виллезно-нодулярного синовита. В 1 случае мы наблюдали сочетание ревматоидоподобных изменений, очагового виллезно-нодулярного синовита и хондрокальциноза в одном суставе.

Изучая изменения синовиальной оболочки, мы оценивали гиперемии и сосудистый рисунок, гиперплазию, гипертрофию ворсин, характер синовиальной среды и отложений фибрина по разработанной нами 4-балльной системе. В наших наблюдениях все артроскопические исследования обязательно дополнялись гистологическим изучением прицельно полученного биоптата. Это касалось даже тех случаев, когда артроскопическая картина не вызывала сомнений в диагнозе.

Истинный хондроматоз был установлен нами артроскопически в 3 случаях неясного синовита коленных и локтевых суставов у разных пациентов. Изменения собственно синовиальной оболочки в наших

наблюдениях были неспецифичны, но наличие множества хондромных телец позволяло однозначно установить диагноз (рис. 1). Интересно, что в 1 случае, касающемся хондроматоза коленного сустава, артроскопия была выполнена дважды с интервалом в один год. При первичной артроскопии было отмечено обильное равномерное отложение рентгенонегативных хондромных телец на синовиальной оболочке, плотно сросшихся с последней. При повторной артроскопии через год хондромные тельца уже свободно располагались в полости сустава, формой, размерами и консистенцией напоминая разваренный рис. Таким образом, нам удалось проследить естественное течение данного заболевания. Хондроматоз является одним из тех заболеваний, при которых артроскопия имеет очень большую диагностическую, но низкую лечебную ценность. Хондромные тельца могут быть полностью удалены в процессе санации с помощью промывной системы (в нашем случае это заняло около 1 ч при обычной длительности санации 20-30 мин), однако вскоре, как известно, они образуются вновь.

При **виллезно-нодулярном синовите (ВНС)** гиперплазия синовиальной оболочки наиболее выражена и значительно затрудняет осмотр полости сустава. Ворсины претерпевают неравномерную гипертрофию, достигая больших размеров, часто имеют неправильную форму и уродливый вид. Отложений фибрина не отмечается. Характерный рисунок новообразованных патологических сосудов и ржавый цвет синовиальной оболочки, обусловленный частыми кровоизлияниями, позволяет установить диагноз без проведения гистологического исследования (рис. 2).

Как правило, клиническим ключом к данному диагнозу является наличие часто рецидивирующего гемартроза. ВНС встретился нам в трех случаях. В двух случаях у больных имелась клиника рецидивирующего гемартроза на протяжении 2 лет. В одном случае представленные изменения синовиальной оболочки явились артроскопической находкой у пациентки с клинической картиной деформирующего остеоартроза коленного сустава и выраженными явлениями реактивного синовита при *отсутствии* гемартроза в анамнезе с длительностью заболевания 5 лет.

К заболеваниям, *абсолютно диагностируемым* с помощью артроскопии, можно также отнести **микрорекристаллические артропатии**. В противоположность мнению о том, что при артроскопии возможна лишь констатация наличия кристаллов в полости сустава, а верификация их невозможна без дополнительного гистологического исследования биоптата, мы выделили ряд артроскопических признаков, позволявших дифференцировать подагрическую артропатию от хондрокальциноза. Диагноз подтверждался гистологическим исследованием артроскопически полученных биоптатов. Так,

для подагры весьма характерны вид, физические свойства и расположение кристаллов уратов.

Наш опыт включает 13 случаев артроскопии коленного и голеностопного суставов, выполненной по поводу подагрической артропатии. Из них в 7 случаях диагноз подагры был поставлен артроскопически при клиническом диагнозе моносиновита неясного генеза.

Артроскопический осмотр полости сустава при подагре выявляет отложения уратов, которые на синовиальной оболочке располагаются диффузно в виде мелкоточечных бляшек ярко-белого цвета, выступающих над поверхностью (рис. 3). На суставном хряще отложения имеют аналогичный вид, но, как правило, более обширны, располагаются также диффузно, при многолетней длительности заболевания могут практически сплошным слоем покрывать суставную поверхность (рис. 4). Ураты также могут располагаться в краевых отделах менисков. Отложения уратов имеют довольно мягкую консистенцию и не проникают в глубь суставного хряща, что определило методику выполняемой нами лечебной артроскопии при данном заболевании. Также конгломераты кристаллов уратов могут достигать сравнительно больших размеров и располагаться в полости сустава в виде свободных внутрисуставных тел.

Интересно, что с увеличением продолжительности заболевания увеличивается площадь отложений на суставном хряще, в то время как вид отложений на синовиальной оболочке остается постоянным - мелкоточечным. Вероятно, это объясняется механизмом накопления уратов в суставе посредством фильтрации мочевой кислоты из крови при образовании синовиальной жидкости. По-видимому, отложения уратов на синовиальной оболочке являются процессом постоянным и динамическим, в то время как суставной хрящ - конечная стадия внутрисуставного движения.

В остальном изменения синовиальной оболочки в наших наблюдениях были представлены выраженной бессосочковой гиперплазией, порой затрудняющей визуализацию. Отмечалась насыщенная гиперемия с нечетким сосудистым рисунком. Суставной хрящ, если не поражен возрастными или посттравматическими дегенеративными изменениями, претерпевал тотальную хондропатию, одинаково выраженную на участках, несущих отложения и свободных от последних. На основании наших наблюдений мы предполагаем, что подагрическое поражение способствует дегенерации суставного хряща, но не является ее определяющим фактором. По-видимому, степень хондропатии не определяется длительностью заболевания.

При **хондрокальцинозе** отложения кристаллов пирофосфатов кальция располагаются также диффузно, но в отличие от подагры в виде мелкоточечных выпавший ярко-белого цвета и исключительно на суставном хряще и менисках (рис. 5). Из них выступающие над

поверхностью как бы врастают в толщу хряща, а располагающиеся более глубоко обнажаются при отслолке (шейвировании) хряща. Данные отложения имеют весьма плотную консистенцию и как самостоятельные образования не поддаются удалению с помощью шейверной фрезы, но могут быть частично удалены в процессе обработки хряща шейвером, если таковая проводится по поводу хондропатии. По внешнему виду отложения пирофосфатов кальция могут быть очень схожими с отложениями уратов. В наших наблюдениях визуальное отличие заключалось в том, что отложения кальциевых солей никогда не располагались на синовиальной оболочке и не образовывали сплошных полей на хряще даже при многолетней длительности заболевания. Изменения синовиальной оболочки при данном заболевании неспецифичны, схожи с таковыми при деформирующем остеоартрозе. При реактивном синовите отмечаются умеренная гиперплазия синовиальной оболочки преимущественно в переднебоковых отделах, небольшое количество мелких нитевидных ворсин, дистрофически измененные участки.

Хондрокальциноз встретился нам в целом в 7 случаях при артроскопии коленного сустава. Из них в 3 случаях артроскопия была выполнена по поводу моносиновита неясного генеза, позволив установить диагноз реактивного синовита на фоне псевдоостеоартрозного варианта хондрокальциноза, а в 4 случаях отложения пирофосфата явились артроскопической находкой.

Дифференциальная диагностика как артроскопических, так и гистологических изменений синовиальной оболочки при раннем РА, ПА и реактивных постинфекционных синовитах остается весьма актуальным и активно дискутируемым вопросом.

Так, при РА с длительностью заболевания 1-3 года мы отмечали массивную сосочковую гиперплазию умеренно гиперемизированной синовиальной оболочки, немногочисленные отложения фибрина в виде хлопьев. Синовиальная оболочка, несмотря на выраженную гиперплазию, не затрудняла визуализацию. Интересно отметить, что гипертрофированные ворсины имели порой гигантские размеры, достигая в высоту 12 мм. Ширина их составляла не более 1/5 высоты, верхушки округлые, гиперемия распределялась равномерно, сосудистый рисунок нечеткий, однако прослеживался равномерно (рис. 6). Артроскопически в коленном суставе мы наблюдали образование паннуса, который при такой длительности заболевания распространялся не более чем на 1/6 поверхности мышелков голени (рис. 7).

Известные трудности дифференциального диагноза и очень похожие макроскопические изменения отмечались при реактивных синовитах хламидийной этиологии. Единственным артроскопически выявляемым отличием в наших наблюдениях являлось отсутствие паннуса при длительности заболевания более года.

При более поздней стадии РА артроскопическая картина имеет особенности, о которых будет сказано далее.

В 5 случаях моносиновита коленного сустава длительностью от 2 мес. до 5 лет на основании артроскопической картины и гистологического исследования прицельно полученного биоптата нам удалось установить диагноз **ПА**. *При этом у 2 пациентов имелась многолетняя ремиссия кожного псориаза.* Артроскопически мы отмечали умеренную гиперплазию синовиальной оболочки, чередование участков гипертрофии ворсин и своеобразных разрыхленных свободных от ворсин участков. Массивно гипертрофированные ворсины имели не только большую высоту (до 7 мм), но и очень большую ширину (до 1/2 высоты) и толщину, отчетливо расширяясь к середине и сужаясь к верхушке, приобретавшей своеобразную остроконечную форму. Встречались также плоские листовидные ворсины. Характерен оттенок гиперемии - равномерный сиреневый или густой фиолетовый с непроследивающимся сосудистым рисунком (рис. 8). В верхнем завороте мы обнаружили единичные, мелкие хлопья фибрина.

Следует отметить, что в 1 случае мы наблюдали изменения синовиальной оболочки, которые в совокупности в клинических данных склонны были расценивать как реактивный посттравматический синовит, однако гистологическое изучение выявило типичную картину псориатического поражения.

Артроскопия позволяет также выполнить ряд лечебных мероприятий при ревматических поражениях суставов. Проведение артроскопии на водной среде по ирригационному принципу создает возможность осуществления ряда лечебных манипуляций. В противоположность пункции и промыванию сустава посредством последовательного нагнетания и эвакуации раствора с помощью шприца артроскопия позволяет наиболее адекватно, под визуальным контролем осуществить санацию сустава с использованием больших объемов жидкости и ирригационной системы с оттоком.

Лечебный эффект ирригации сустава несколькими литрами стерильного физраствора при различных ревматических поражениях был описан многими авторами. При РА, деформирующем остеоартрозе, микрокристаллических артропатиях и других хронических артритах результатом артроскопической ирригации явились уменьшение или прекращение болей в суставе, уменьшение деформации сустава, увеличение объема движений, улучшение общего самочувствия пациентов. Указанные клинические эффекты позволяют уменьшить потребность в противовоспалительных препаратах и повысить эффективность последующих лечебных мероприятий (в частности, внутрисуставных введений стероидов).

Достижимое ирригацией полное удаление патологического материала - фибрина, хрящевого детрита, обладающего антигенными свойствами, а также цитокинов, ферментов, свободных кислородных радикалов, иммунных комплексов выдвигается в качестве патофизиологического обоснования наблюдаемых клинических эффектов. Ревматические заболевания с этой точки зрения также можно разделить на те, при которых лечебная артроскопия малоэффективна (хондрокальциноз, ВНС, истинный хондроматоз, охроноз), и те, при которых применение артроскопии приводит к выраженному клиническому эффекту, не доступному лекарственным средствам.

Наиболее яркими примерами таких заболеваний являются подагрическая артропатия и РА с давностью заболевания от 2 лет.

При **подагре** специфическая антиподагрическая медикаментозная терапия позволяет в известной степени предотвратить новые отложения уратов в полости сустава, однако не способна воздействовать на уже имеющиеся.

При выполнении санационной артроскопии по поводу подагры мы использовали стандартную артроскопическую шейверную установку, рабочей частью которой является вращающаяся фреза, представляющая собой полый металлический цилиндр с конусообразным «бреющим» элементом. Данная установка используется в артроскопической практике для обработки суставного хряща и удаления патологических тканей. Благодаря описанным физическим свойствам, слой уратов легко отделялся от суставного хряща с помощью шейверной фрезы, напоминая осыпающуюся штукатурку. Отделенные конгломераты уратов тут же удалялись промывной системой (рис. 9). Таким образом, удавалось максимально удалить отложения, покрывавшие суставной хрящ. Санация дополнялась промыванием сустава несколькими литрами стерильного физиологического раствора. На проведение санации требовалось около 30 мин.

Отчетливый клинический эффект начинал проявляться уже через 6-8 ч после артроскопической санации и выражался в значительном уменьшении воспалительных явлений, уменьшении или полном купировании болевого синдрома, значительном увеличении объема движений в суставе и, таким образом, снижении класса функциональной недостаточности. Одновременно все больные получали адекватное специфическое антиподагрическое медикаментозное лечение. Следует отметить, что эффективность нестероидных противовоспалительных средств значительно повысилась, при существенно меньших дозах, после проведения артроскопической санации.

При РА с давностью заболевания от 3 до 15 лет нами было выполнено 13 лечебных артроскопий: 11 на коленном суставе, 1 на плечевом суставе и 1 на локтевом



Рис. 1. Синовиальный хондроматоз.
Описание: межмышечковая область коленного сустава, обильное отложение хондромных тел.



Рис. 2. Виллезо-нодулярный синовит.
Описание: синовиальная оболочка.



Рис. 3. Подагрическая артропатия.
Описание: отложения уратов на синовиальной оболочке.



Рис. 4. Подагрическая артропатия.
Описание: отложения уратов на суставном хряще.



Рис. 5. Хондрокальциноз.
Описание: отложения кальциевых солей.

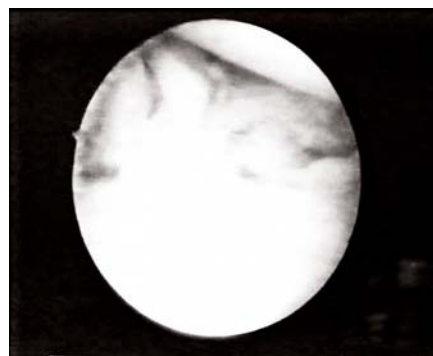


Рис. 6. Ревматоидный артрит, длительность заболевания - 8 мес.
Описание: плечевой сустав, гиперплазия синовиальной оболочки, гипертрофия сосочков.



Рис. 7. Ревматоидный артрит, длительность заболевания 2 года.
Описание: коленный сустав, межмышечковая область, начальные явления паннусообразования.



Рис. 8. Псориагическая артропатия.
Описание: коленный сустав, межмышечковая область, участок разрыхления синовиальной оболочки и листовидный сосочек.



Рис. 9. Подагрическая артропатия, артроскопическая санация.
Описание: удаление отложений уратов с помощью шейверной фрезы.



Рис. 10. Ревматоидный артрит, длительность заболевания - 8 лет (до санации).
Описание: первоначальная, резко затрудненная из-за массивных отложений фибрина артроскопическая визуализация коленного сустава.



Рис. 11. Ревматоидный артрит, длительность заболевания - 8 лет (после санации).
Описание: освобожденная от фибрина полость коленного сустава, межмышечковая область, ревматоидный паннус.



Рис. 12. Ревматоидный артрит, длительность заболевания - 15 лет.
Описание: межмышечковая область коленного сустава после артроскопической санации, ревматоидный паннус.

суставе. Наиболее показательными, на наш взгляд, являются изменения, наблюдаемые в коленном суставе. Первоначальная визуализация сустава очень затруднена из-за обильных отложений организовавшегося фибрина (рис. 10). Как правило, в верхнем завороте фибрин располагается в виде крупных хлопьев, а в области межмышечковых сочленений - в виде тяжей, служащих, очевидно, своеобразным каркасом для последующего фиброзного анкилоза. Кроме того, обильные отложения фибрина обуславливают низкий эффект внутрисуставных введений стероидов, так как последние просто не достигают синовиальной оболочки. При такой длительности заболевания с помощью артроскопии мы выполняли ряд лечебных задач. Отложения фибрина удалялись из полости сустава с помощью шейверной фрезы, в результате чего достигалась полная визуализация полости (рис. 11, 12). Синовиальная оболочка представляла собой неравномерно гиперплазированную ткань, сочетающую участки сосочковой гипертрофии и склероза. В наших наблюдениях паннус не распространялся более чем на 1/3 ширины мыщелков голени, как бы поглощая мениски. В 3 случаях с длительностью заболевания не менее 10 лет мы обнаружили полностью поврежденную переднюю крестообразную связку при отсутствии указаний на травму в анамнезе. Вероятно, данное повреждение произошло в результате дегенерации вследствие хронических воспалительных явлений в суставе. Хондропатия имела тотальный и достаточно равномерный характер. У пациентов молодого возраста хондропатия достигала не более I-II степени, несмотря на длительность заболевания. У пожилых пациентов изменения суставного хряща имели скорее истинно артрозный характер.

Помимо удаления фибрина, при наличии соответствующих изменений, проводилось также удаление отслоившихся участков хряща, шейвирование, резекция дегенеративно измененных менисков. Санация

дополнялась промыванием сустава 6-8 л стерильного физраствора.

Клинический эффект отчетливо наступал через сутки после санации и выражался в значительном уменьшении или полном купировании болей в суставе, значительном уменьшении явлений синовита, увеличении объема движений. Последнее, с нашей точки зрения, является наиболее значимым эффектом, свидетельствующим о возможности отдаления наступления анкилоза. Кроме того, противовоспалительный эффект оказался весьма длительным и стойким, позволив снизить дозу НПВС, а в ряде случаев - и базисных препаратов на срок от 3 до 7 мес. Также было отмечено значительное повышение эффективности последующего внутрисуставного введения стероидов.

У 2 наших пациенток с ревматоидным полиартритом после санационной артроскопии обоих коленных суставов отмечалась ремиссия по **всем** пораженным суставам длительностью 5 и 7 мес. при сохраняющихся характеристиках базисной терапии. У обеих больных ремиссия проявлялась снижением активности с III до I степени у одной и до II степени у другой пациентки.

Таким образом, мы считаем, что при ревматических поражениях крупных суставов артроскопия предоставляет принципиально новые и эффективные диагностические и лечебные возможности, которые в настоящее время остаются недооцененными.

Abstract

The early diagnostic of arthritis in arthrology and reumatology is one of the main problems for today. Recognized tactic is the earliest begin of the treatment, which influence on further disease progression. However the early signs of disease can be atypical, inappropriate to diagnostic criteria and do not make usage of adequate treatment tactic possible. The arthroscopy application makes possible the development of the new ways of sinovial diagnostic of the arthritis.

www.clinvest.ru

*Подробно о лекарствах
в сети Интернет*