



Юрий Борисович Белоусов

К 60-летию со дня рождения

23 сентября 2002 г. исполнилось 60 лет нашему главному редактору, член-корреспонденту РАМН, профессору Юрию Борисовичу Белоусову.

Ю.Б. Белоусов родился в г.Москве, в 1965 г. окончил 2-й Московский медицинский институт им. Н.И.Пирогова (ныне Российский государственный медицинский университет). Получив диплом врача-лечебника с отличием, работал главным врачом Ильинской участковой больницы Владимирской области до 1967 г.

С 1967 по 1969 гг. обучался в аспирантуре на кафедре госпитальной терапии 2-го Московского медицинского института им. Н.И.Пирогова, которой руководил видный клиницист, академик П.Е.Лукомский. С 1970 по 1984 г. работал ассистентом, а затем доцентом на той же кафедре.

В 1971 г. успешно защитил кандидатскую диссертацию на тему «Функциональные свойства тромбоцитов при инфаркте миокарда». В 1983 г. Ю.Б.Белоусов обобщает большой цикл своих научных исследований в докторской диссертации «Клинико-патогенетические аспекты диссеминированной внутрисосудистой коагуляции при ишемической болезни сердца и недостаточности кровообращения». Эти работы сразу выдвинули его в ряд видных клиницистов, занимающихся исследованиями лекарственных средств.

Основными направлениями научной деятельности было изучение гемостаза, свертывания крови и тромбообразования при сердечно-сосудистых заболеваниях и возможности их коррекции с помощью антитромботических средств.

В настоящее время научная деятельность ориентирована на изучение клинической фармакологии лекарственных средств, применяемых для лечения различных заболеваний, в том числе бронхолегочных, желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых. Ю.Б. Белоусов разработал фармакокинетические и фармакодинамические подходы к применению пролонгированных теофиллинов при муковисцидозе и бронхиальной астме. Ученый впервые показал благоприятное воздействие антагонистов кальция на функцию серотониновых рецепторов у больных с артериальной гипертензией. Ю.Б.Белоусов занимается разработкой и внедрением актуальных аспектов клинической фармакологии различных лекарственных средств и рациональной фармакотерапии.

В 1984 г. Юрий Борисович организовал кафедру клинической фармакологии лечебного и педиатрического факультетов 2-го Московского медицинского института им. Н.И.Пирогова (РГМУ), которую и возглавляет по настоящее время. Позже он начал преподавание курса кли-

нической фармакологии и фармакокинетики на факультете усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета. Кроме того, на кафедре им организованы тематические циклы повышения квалификации по GCP и фармакоэкономике, которые уже закончили более тысячи врачей.

Юрий Борисович опубликовал более 300 печатных работ, в том числе 2 учебника, им создано 10 руководств для врачей, 6 книг, 1 справочник, 32 методических пособия для студентов и врачей, огромное количество журнальных публикаций. Он имеет 2 авторских свидетельства.

Ю.Б.Белоусов внес и продолжает вносить существенный вклад в подготовку терапевтических и педиатрических кадров. Под его руководством защищены 22 кандидатские и 2 докторские диссертации; подготовлены к защите 5 докторских и 7 кандидатских диссертаций. Обладая огромным практическим опытом и зная новейшие достижения медицинской науки, он щедро передает их студентам, клиническим ординаторам, аспирантам, сотрудникам кафедры и Университета.

Юрий Борисович по праву считается основоположником клинической фармакологии в РФ. Он неоднократно представлял результаты научных исследований по клинической фармакологии на многих международных, всесоюзных, российских конгрессах и других научных форумах.

Ю.Б.Белоусов активно сочетает научную работу с общественной: он — главный клинический фармаколог Минздрава РФ, заместитель председателя Фармакологического комитета МЗ РФ, председатель Межведомственного совета по антибиотической политике при МЗ РФ, заместитель председателя научно-организационного комитета и председателя Совета экспертов «Федерального руководства для врачей по использованию лекарственных средств».

По его инициативе были созданы многие российские общественные организации:

- Российское общество клинических фармакологов и фармакотерапевтов (вице-президент),
- Национальная ассоциация по борьбе с инсультом (вице-президент),
- Российское общество клинических исследователей (председатель президиума),
- Межрегиональная ассоциация фармакоэкономических исследований (вице-президент),
- Региональное общество фармакоэпидемиологических исследований (президент).

Юрий Борисович ведет большую научно-организационную работу: он — один из основателей и вице-президент Российского национального конгресса «Человек и Лекарство» 9 созывов.

Ю.Б.Белоусов является заместителем главного редактора переводного издания Американской фармакопеи; под его руководством вышли в свет 6 выпусков.

С 1998 г. Ю.Б. Белоусов является членом научно-редакционного совета Регистра лекарственных средств России.

Кроме того, Юрий Борисович — главный редактор журнала «Фарматека» и член редколлегии многих медицинских журналов.

Ю.Б.Белоусов неоднократно повышал свою квалификацию в центрах клинической фармакологии в г. Кёльне (Германия); в г. Канны (Франция) и Лондонской школе по экономике здравоохранения (Великобритания).

Юрий Борисович предъявляет высокие требования к себе и сотрудникам, принципиален, самокритичен. Пользуется заслуженным авторитетом и уважением коллег по работе. Благодаря высочайшему профессионализму, пунктуальности и постоянному стремлению помочь больному он снискал исключительное уважение и большую любовь сотрудников Университета и больных.

Редакционная коллегия журнала «Качественная клиническая практика» и коллектив сотрудников Российского государственного медицинского университета поздравляют Юрия Борисовича с юбилеем. Мы желаем нашему шефу здоровья и успехов в дальнейшей научно-практической деятельности на благо здоровья людей.

Современные представления о фармакодинамике теофиллина

Ю.Б. Белоусов, С.В. Лукьянов, А.А. Духанин

Российский государственный медицинский университет, г. Москва

Теофиллин (1,3-диметилксантин) является природным алкалоидом, впервые выделенным в 1888 г. В 1912 г. Trendelenburg продемонстрировал его бронходилатирующий эффект. В настоящее время теофиллин широко применяется для лечения бронхообструктивных заболеваний [24, 29]. Создание в 1970-1980-х гг. препаратов пролонгированного действия позволило существенно повысить эффективность и безопасность длительной терапии теофиллином [39, 58].

Основным фармакологическим эффектом теофиллина, определяющим его применение при бронхообструктивном синдроме, является способность вызывать расслабление гладкой мускулатуры бронхов [4, 7, 10, 37].

Теофиллин расслабляет крупные и средние бронхи, а также оказывает релаксирующее действие на изолированные бронхиолы человека диаметром от 0,5 до 1 мм [57]. В дыхательных путях, полученных посмертно от пациентов, умерших от астмы, расслабляющий эффект β_2 -адреномиметиков снижен, в то время как бронходилатирующий ответ на теофиллин не отличается от обычного [46]. Выраженность бронхоспазмолитического эффекта напрямую зависит от концентрации теофиллина в крови [34, 50]. При терапевтической концентрации (от 5 до 20 мкг/мл) теофиллин увеличивает ОФВ₁ в среднем на 20% от исходного уровня [63]. Отмечается хорошая обратимость бронхообструкции при назначении препаратов теофиллина [34, 63]. Введение теофиллина здоровым лицам не вызывает изменения показателей функции внешнего дыхания [34, 50].

Механизм бронходилатирующего действия теофиллина [20] состоит отчасти в ингибировании фосфодиэстеразы (ФДЭ). Теофиллин является неселективным ингибитором ФДЭ, т.е. всех ее 5 типов, в том числе адениловой (III и IV типы) и гуаниловой (V тип) [26]. Ингибирование ФДЭ III типа приводит к увеличению концентрации цАМФ в миофибриллах, внутриклеточному перераспределению ионов кальция со снижением их концентрации в цитозоле и захватом митохондриями [2, 7]. Ингибирование ФДЭ IV типа ведет к подавлению функции тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов [26]. Однако значительное ингибирование ФДЭ наблюдается только при очень высокой концентрации теофиллина в плазме крови (около 100 мкг/мл). При терапевтических концентрациях теофиллина общая

активность ФДЭ в экстрактах легких человека подавляется лишь на 20% [27]. Но даже незначительная степень ингибирования ФДЭ может быть функционально значимой, поскольку приводит к возрастанию ответа циклических нуклеотидов на эндогенные активаторы аденилатциклазы, такие как катехоламины и аденозин [26]. Следует отметить, что теофиллин подавляет высокомолекулярную фракцию адениловой ФДЭ лишь при ее высокой активности. Именно эта фракция увеличивается во время приступа бронхиальной астмы, в то время как вне приступа она достоверно ниже, т.е. теофиллин ингибирует адениловую фосфодиэстеразу в основном в момент астматического приступа [25]. Вообще, изоэнзимы ФДЭ имеют большую активность в дыхательных путях больных бронхиальной астмой, чем у здоровых лиц, в результате хронического воспалительного процесса и лечения β_2 -адреномиметиками. Это может означать, что теофиллин оказывает больший подавляющий эффект на ФДЭ в дыхательных путях астматиков, чем здоровых людей [42]. Однако дериваты теофиллина, например пентоксифиллин, являясь исключительно сильными ингибиторами ФДЭ, оказываются неэффективными как бронхоспазмолитики [26]. Таким образом, механизм бронходилатирующего действия теофиллина не объясняет только его способностью ингибировать ФДЭ.

Большее значение, по-видимому, имеет тот факт, что теофиллин является неизбирательным антагонистом A_1 - и A_2 -аденозиновых рецепторов [4, 5, 10, 19, 23, 33, 46]. Относительно аденозиновых рецепторов известно, что стимуляция A_1 -рецепторов приводит к бронхоконстрикции, A_2 -рецепторов — к бронходилатации. При бронхиальной астме преобладают эффекты возбуждения A_1 -аденозиновых рецепторов. У взрослых больных бронхиальной астмой было обнаружено, что бронхообструкция связана со снижением концентрации A_2 -аде-

нозиновых рецепторов, снижением прироста стимулированного аденозином цАМФ и повышением отношения количества A_1 к количеству A_2 -аденозиновых рецепторов в среднем до 0,14 при норме 0,09-0,11 [19]. У детей с той же патологией обнаружены аналогичные изменения аденозиновой рецепции. Но при этом отношение A_1/A_2 было еще более высоким: в среднем 0,40 при бронхиальной астме, 0,22-0,28 - при других бронхообструктивных заболеваниях и 0,11-0,13 - у здоровых детей [3, 16, 48].

Блокада аденозиновых рецепторов развивается при терапевтической концентрации теофиллина в плазме крови (10-30 мкг/мл) [10]. Теофиллин является эффективным антагонистом аденозина в концентрациях в 20-100 раз более низких, чем это требуется для подавления активности ФДЭ [57]. Ингаляция теофиллина в дозе, не оказывающей влияния на величину просвета бронхов, предотвращает бронхоконстрикцию, вызванную ингаляцией аденозина у больных бронхиальной астмой. Кроме того, пероральный прием теофиллина селективно ингибирует аденозиновый бронхоспазм в большей степени, чем бронхоспазм, вызванный гистамином или метахолином [46].

К расслаблению гладкой мускулатуры приводит также способность теофиллина угнетать транспорт ионов кальция через «медленные» каналы клеточных мембран [18] и уменьшать его выход из внутриклеточных депо [28].

Некоторые исследования продемонстрировали небольшой протективный эффект теофиллина на провокацию гистамином, метахолином, дистиллированной водой и физической нагрузкой [28].

Однако при обследовании детей с бронхиальной астмой легкого течения и средней тяжести показано значительное снижение чувствительности к метахолину после длительного, в течение одного года, лечения теофиллином [55]. При провокации аллергеном теофиллин оказывает достаточно слабый протективный эффект при немедленной астматической реакции [55]. Однако показано значительное ослабление теофиллином поздней астматической реакции [45]. При исследовании 15 пациентов обнаружено, что теофиллин значительно подавляет бронхиальную гиперреактивность к гистамину, измеренную через 4,5 ч после исходной провокации аллергеном. У больных бронхиальной астмой ночное повышение гиперреактивности бронхов, обусловленное активизацией воспалительного процесса в это время суток, подавляется однократной вечерней дозой теофиллина, что особенно очевидно при выполнении провокационного теста в ранние утренние часы [51]. Теофиллин также уменьшает чувствительность бронхов к фактору,

активирующему тромбоциты (ФАТ). Протективный эффект теофиллина нельзя объяснить только его бронходилатирующим действием, поскольку не был выявлен сколь-либо значительный эффект на ранний бронхоконстрикторный ответ при провокации аллергеном, не обнаружено удовлетворительной корреляции протективного эффекта и бронходилатирующего действия. Кроме того, протективный эффект теофиллина на развитие позднего астматического ответа был зарегистрирован даже у пациентов с концентрацией теофиллина в плазме крови ниже 10 мкг/мл, что нельзя объяснить выраженной бронходилатацией [45]. Все эти данные позволяют предположить, что терапевтический эффект теофиллина при бронхиальной астме может быть связан не только с релаксацией гладкой мускулатуры бронхов [28].

Теофиллин при терапевтической концентрации в плазме крови (10 мкг/мл) обладает некоторыми противовоспалительными свойствами. В частности, он снижает вызванный аденозином выброс медиаторов из тучных клеток [45, 60], уменьшает образование свободных кислородных радикалов нейтрофилами [45, 49] и макрофагами [28], подавляет синтез и высвобождение из моноцитов и макрофагов цитокинов (интерлейкина IL-1 и фактора некроза опухоли альфа - TNF α) [28, 49], препятствует хемотаксису, активации и дегрануляции эозинофилов [38, 49].

Теофиллин оказывает иммуномодулирующее действие: угнетает пролиферацию Т-лимфоцитов, транспорт их в дыхательные пути и высвобождение ими интерлейкина IL-2 [28, 43], повышает количество Т-супрессоров в периферической крови [45].

У больных с необратимыми обструктивными и рестриктивными изменениями бронхов уменьшение диспноэ под действием теофиллина можно связать с повышением активности дыхательного центра [19, 37]. Стимуляция теофиллином дыхательного центра [37] приводит к улучшению механики дыхания и увеличению вентиляции легких в связи с усилением сократительной способности межреберных мышц и диафрагмы [10, 26, 35, 37, 44, 53].

Кроме того, теофиллин усиливает мукоцилиарный транспорт [22, 32, 36, 61], увеличивая выделение слизи бронхиальными железами [64, 65] и повышая скорость колебания ресничек в проксимальных отделах бронхов [59, 66].

Теофиллин снижает давление в системе легочной артерии (уменьшает транзиторную гипертензию малого круга кровообращения во время приступа бронхиальной астмы), вызывая расширение легочных сосудов [10, 54], что приводит к уменьшению гиперкапнии и увеличению насыщаемости крови кислородом [50].

Известно также, что теофиллин уменьшает отек слизистой оболочки бронхов [4, 30, 37]. Он оказывает диуретический эффект, повышая почечный кровоток и клубочковую фильтрацию [6, 21, 52, 57]. Препарат расширяет коронарные артерии, улучшает систолическую насосную функцию правого и левого желудочков и снижает конечно-диастолическое давление в них [31].

Теофиллин повышает синтез и секрецию эндогенных катехоламинов мозговым слоем надпочечников [28, 40, 56] (через 3 ч после введения 5 мг/кг эуфиллина здоровым людям концентрация адреналина в крови удваивается, а норадреналина – увеличивается на 40%), уменьшает высвобождение гистамина и других медиаторов аллергии [10, 20] вследствие стабилизации мембран тучных клеток (кетотифеноподобный эффект) [10], повышения уровня простагландина E_1 , ингибирования простагландина $F_{2\alpha}$ [7, 28, 41, 47] и ингибирования аФДЭ [4, 7, 10], в результате чего уменьшается превращение цАМФ в неактивный 5'-АМФ, угнетает агрегацию тромбоцитов и высвобождение из них биологически активных веществ [4, 18], обладает иммуномодулирующим действием [24].

При исследовании воздействия терапии теофиллином на глюкокортикоидную функцию коры надпочечников одни авторы выявили опосредованное увеличение секреции кортизола [62], другие существенного влияния теофиллина на концентрацию эндогенного кортизола в плазме крови не обнаружили [1].

В 1991-1992 гг. были опубликованы результаты исследования влияния теофиллина на количество глюкокортикоидных рецепторов лимфоцитов периферической крови у 25 больных от 18 до 60 лет с бронхиальной астмой [1]. В результате 3-недельного курса лечения теопэком у 15 из них (62,5 усл. %) происходило увеличение количества глюкокортикоидных рецепторов на $89,0 \pm 14,5\%$. При этом их прирост был тем больше, чем меньше было их исходное количество. Кроме того, было выявлено, что лечение теофиллином у 75% больных вызывает увеличение прироста стимулированного аденозином цАМФ, а влияние кортизола на стимуляцию цАМФ тем больше, чем больше концентрация глюкокортикоидных рецепторов, т.е. увеличение прироста цАМФ происходило вследствие повышения числа глюкокортикоидных рецепторов. Это иллюстрирует сопряженность глюкокортикоидных рецепторов с аденилатциклазной системой как показатель их функциональной активности. Таким образом, влияние теофиллина на состояние глюкокортикоидных рецепторов у взрослых пациентов с бронхиальной астмой проявлялось увеличением количества этих рецепторов, что приводило к повышению активности аденилатциклазной системы. У 5 из 6 больных бронхиальной астмой, получа-

ющих системные глюкокортикостероиды, на фоне терапии препаратом теофиллина отмечено наибольшее увеличение концентрации глюкокортикоидных рецепторов (на $142,8 \pm 57,6\%$). Столь существенный прирост можно было объяснить тем, что у таких больных имеет место значительное снижение числа глюкокортикоидных рецепторов, носящее обратимый характер. Терапия теофиллином оказалась способной «нивелировать» это снижение концентрации глюкокортикоидных рецепторов до значений, близких к таковым в других группах больных бронхиальной астмой.

В это же время на примере 31 больного в возрасте от 18 до 60 лет с бронхиальной астмой было продемонстрировано влияние теофиллина на количество ($B_{\text{макс}}$) аденозиновых рецепторов на лимфоцитах периферической крови [19]. Применение препарата теофиллина пролонгированного действия (теопэка) в течение 3 нед. привело у 20 больных (69 усл. %) к увеличению числа A_2 -аденозиновых рецепторов на $61,4 \pm 6,9\%$ и у 11 больных (30 усл. %) – к снижению числа A_1 -аденозиновых рецепторов на $29,6 \pm 4,5\%$. В результате отношение количества A_1 -рецепторов к количеству A_2 -рецепторов ($A_1 B_{\text{макс}} / A_2 B_{\text{макс}}$) снижалось. Таким образом, терапия теофиллином уменьшала выраженность нарушения в соотношении подклассов аденозиновых рецепторов, обнаруженных у взрослых больных бронхиальной астмой. Это сопровождалось увеличением ФЖЕЛ и ПСВ. При этом оказалось, что чем больше исходные показатели ФВД, тем меньше их прирост на фоне лечения теофиллином. Выявлена также обратная корреляция эффективности терапии с тяжестью заболевания. Наилучший эффект от применения теофиллина отмечался у больных с атопической формой бронхиальной астмы, что, по-видимому, обусловлено более легким течением заболевания при таком клиническом варианте.

Действие теофиллина на аденозиновые и глюкокортикоидные рецепторы изучено и у детей [11, 13]. У 34 детей с бронхообструктивным синдромом, в том числе 18 больных бронхиальной астмой и 16 пациентов с хроническими неспецифическими воспалительными бронхолегочными заболеваниями, в течение 2-4 нед. применялся препарат теофиллина пролонгированного действия Теотард (KRKA, Словения). У всех детей проводилось исследование клинического статуса, гемограммы, газового состава и кислотно-щелочного состояния крови, функции внешнего дыхания (ФВД), определение концентрации теофиллина в плазме крови, числа мест связывания ($B_{\text{макс}}$) и константы диссоциации для A_1 -, A_2 -аденозиновых и глюкокортикоидных рецепторов лимфоцитов периферической крови.

На фоне применения теофиллина (Теотарда) у детей происходили статистически достоверные изменения со-

стояния рецепторного аппарата: снижение отношения $A_1V_{\text{макс}}/A_2V_{\text{макс}}$ (в среднем с 0,33 до 0,25) за счет увеличения концентрации A_2 -рецепторов (в среднем с 0,28 до 0,35 нмоль/мг) и тенденции к уменьшению концентрации A_1 -рецепторов (в среднем с 85 до 75,65 фмоль/мг) [15, 17]. Кроме того, отмечалась тенденция к увеличению концентрации глюкокортикоидных рецепторов (в среднем с 0,28 до 0,31 фмоль/мг) [14]. Снижение отношения $A_1V_{\text{макс}}/A_2V_{\text{макс}}$ происходило у 73,7%, увеличение концентрации A_2 -рецепторов — у 73,7; уменьшение концентрации A_1 -рецепторов — у 78,9 % больных. Это сопровождалось статистически достоверным уменьшением клинических симптомов бронхообструкции и улучшением показателей ФВД. В частности, клиническая выраженность бронхообструктивного синдрома уменьшилась у 93,8% детей. Отмечалось статистически значимое увеличение МОС₅₀ и МОС₇₅, отражающих обструкцию мелких бронхов, и отчетливая тенденция к увеличению ОФВ₁, ПСВ и МОС₂₅. Выявлена корреляционная зависимость между увеличением количества A_2 -рецепторов ($A_2V_{\text{макс}}$) и возрастанием ОФВ₁, между уменьшением количества A_1 -рецепторов ($A_1V_{\text{макс}}$) и возрастанием ОФВ₁ и между снижением отношения $A_1V_{\text{макс}}/A_2V_{\text{макс}}$ и возрастанием ОФВ₁.

По окончании курса лечения препаратом теофиллина на основании данных клинических, функциональных и лабораторных исследований была проведена оценка эффективности терапии. В результате все дети, получавшие теофиллин, были разделены на две группы.

I группу составили больные (20 детей), у которых отношение количества A_1 -рецепторов к количеству A_2 -рецепторов ($A_1V_{\text{макс}}/A_2V_{\text{макс}}$) было изначально высоким (более 0,31). У данных пациентов теофиллин показал очень хорошую эффективность. Под этим подразумевалось исчезновение клинических симптомов бронхиальной обструкции, улучшение ФВД, прирост показателя ОФВ₁ не менее 10%, статистически значимое снижение отношения $A_1V_{\text{макс}}/A_2V_{\text{макс}}$ на лимфоцитах периферической крови.

Во II группу вошли больные (14 детей), у которых исходное отношение $A_1V_{\text{макс}}/A_2V_{\text{макс}}$ было низким (менее 0,31). У них получен удовлетворительный эффект терапии теофиллином, а именно: сохранялись остаточные явления бронхиальной обструкции. Несмотря на увеличение показателей ФВД, прирост ОФВ₁ составлял менее 10%, отношение $A_1V_{\text{макс}}/A_2V_{\text{макс}}$ рецепторов лимфоцитов периферической крови существенно не менялось.

По этим данным [8, 9, 12], предпочтительным является назначение препарата теофиллина детям с высоким отношением A_1/A_2 , т.е. тем пациентам, у которых нарушение аденозиновой рецепции является основным патогенетическим звеном бронхообструкции. У детей с отношением A_1/A_2 ниже 0,31 эффективность терапии теофиллином значительно меньше. Таким образом, определение отношения A_1/A_2 позволяет до начала терапии с высокой вероятностью прогнозировать результат лечения теофиллином и осуществлять рациональный выбор варианта фармакотерапии бронхообструктивного синдрома.

В заключение следует отметить, что полученные в последнее время новые данные о механизме действия теофиллина весьма актуальны и имеют большое практическое значение для разработки дифференцированных подходов к назначению его препаратов и совершенствования терапевтической тактики.

Abstract

Theophylline is widely used in patients with reversible obstruction in clinical practice. Its main actions are smooth muscle relaxation (i.e., bronchodilation) and suppression of the response of the airways to stimuli (i.e., non-bronchodilator prophylactic effects). The action of theophylline is mediated by the inhibition of isozymes of phosphodiesterase while non-bronchodilator prophylactic actions are probably mediated through one or more different molecular mechanisms. Theophylline sustained action capsules which were created in seventies-eighties allowed to high efficacy and safety of long-term therapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Н.Г. Влияние теофиллина на состояние глюкокортикоидной рецепции у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1992. — 22 с.
2. Аллергические болезни у детей / Под ред. М.Я. Студеникина, Т.С. Соколовой. — М., 1986.
3. Белоусов Ю.Б., Лукьянов С.В., Середа Е.В. и др. Пуриновые и глюкокортикоидные рецепторы у детей с бронхиальной астмой и хроническими бронхолегочными заболеваниями, сопровождающимися бронхообструктивным синдромом. // Пульмонология. — 1999. — № 2. — С. 30-35.
4. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. — М., 1997. — 530 с.
5. Белоусов Ю.Б., Омельяновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. — М., 1996. — 176 с.
6. Валентинович А.А., Витебский Е.М. Диффузный гломерулонефрит у детей. — Л., 1973. — 192 с.
7. Гусель В.А., Маркова И.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. — Л., 1989. — 320 с.
8. Духанин А.С., Лукьянов С.В., Середа Е.В., Белоусов Ю.Б. Фармако-биохимический подход к назначению препаратов теофиллина у детей с бронхообструктивным синдромом // IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». — М., 2002. — С. 142.
9. Духанин А.С., Лукьянов С.В., Середа Е.В. и др. Оптимизация показаний к терапии препаратами теофиллина у детей с бронхообструктивным синдромом // Фарматека. — 2001. — № 6. — С. 30-34.
10. Клиническая фармакология / Под ред. В.Г. Кукеса. — М., 1991. — 444 с.
11. Лукьянов С.В., Духанин А.С., Белоусов Ю.Б. и др. Аденозиновая рецепция у детей с бронхиальной астмой и влияние на нее терапии теофиллином // Клиническая фармакология и терапия. — 1999. — № 5. — С. 12-14.

Аудит клинического исследования

Климковская Н.В., Фирсов И.С.

г. Москва

В настоящее время аудиты являются уже привычной и неотъемлемой частью клинических исследований, особенно тогда, когда их результаты прилагаются к заявлениям в официальные инстанции для регистрации и получения лицензии на продажу лекарственного препарата.

В соответствии с пунктом 1.6 «Руководства по Качественной Клинической Практике» **аудит** (audit) - это «систематический и независимый контроль, связанный с проведением исследования процедур и документов с целью убедиться, что эти процедуры выполняются, данные регистрируются, анализируются и сообщаются в соответствии с протоколом, стандартными операционными процедурами спонсора, правилами Качественной Клинической Практики (ICH GCP) и соответствующими требованиями официальных инстанций».

Аудит осуществляется тем персоналом, который «...независим, не связан с выполнением текущего мониторинга и контроля качества клинического исследования» (пункт 5.19.1). В противном случае, особенно при обнаружении ошибок, возможно возникновение конфликта интересов. В зависимости от цели аудита его могут проводить либо один человек, либо несколько (команда). Привлечение нескольких человек является очень эффективным, потому что в этом случае возможно проведение групповой экспертизы. Большинство фармацевтических компаний и контрактно-исследовательских организаций (Contract Research Organization - CRO) имеют в своем составе отдел по контролю за качеством проведения клинических исследований (отдел гарантии качества (Quality Assurance (QA) Department), одной из обязанностей сотрудников таких отделов и является проведение аудитов клинических исследований.

Как и в любой другой специальности, аудитор должен получить соответствующую подготовку, прежде чем приступить к исполнению своих служебных обязанностей. Существует определенная практика - привлекать для работы в отдел гарантии качества наиболее опытных сотрудников, с опытом работы в качестве координаторов клинических исследований. Но и они должны пройти дополнительное обучение, так как, естественно, существует определенная специфика в работе. Что же должен знать квалифицированный аудитор? Он должен знать требования официальных инстанций и правила ICH GCP, процедуры спонсора и протокола исследования. Обладать достаточными знаниями об исследуемом препарате и владеть информацией, содержащейся в брошюре исследователя, иметь определенные навыки для того, чтобы оценить состояние работы в исследовательском подразделении и документацию исследования. Уметь разработать план аудита, выявлять и разрешать проблемы, связанные с проведением исследования, давать деловые советы. Аудитор должен быть независим от проведения проверяемого проекта и непредвзят.

Цели и задачи аудита. Цели аудита клинического исследования устанавливаются заранее и описываются в стандартных операционных процедурах (СОП) спонсора. Они включают проведение различных процедур, для того чтобы гарантировать, что при проведе-

нии исследования обеспечивается безопасность и соблюдаются права субъектов исследования; что исследователь и персонал исследования достаточно квалифицированы, имеют соответствующую подготовку для проведения исследования, соблюдают протокол и процедуры исследования, работают в исследовании, согласно требованиям правил ICH GCP и официальных инстанций, а результаты, полученные в ходе клинического исследования, достоверны и пригодны для представления их в официальные инстанции. Проверяется также и работа мониторов клинических исследований - то, что они выполняют свою работу правильно и своевременно, соблюдая требования ICH GCP, спонсора, протокола клинического исследования, местного законодательства и соответствующих стандартных операционных процедур. Одной из задач аудита является подготовка к возможной проверке со стороны официальных инстанций. На основании результатов аудита даются рекомендации по исправлению выявленных замечаний и улучшению качества работы. Нам хотелось бы также отметить, что «хороший» аудит ставит перед собой задачи по обучению исследователей правилам проведения исследования и ведения документации, эта задача решается непосредственно в ходе совместной работы.

Виды аудитов. Аудиты клинических исследований можно разделить на несколько больших групп, в пер-

вую очередь, в зависимости от того, кто инициирует и проводит данный аудит. Если аудит проводится сотрудниками отдела QA фармацевтической компании или CRO, которые сами непосредственно организуют и контролируют проведение данного клинического исследования, то такой аудит называется *внутренним*. Если аудит проводится независимой третьей стороной, т.е. сотрудниками отдела QA другой CRO, которая не принимала больше никакого участия в организации и проведении данного исследования, то такой аудит называется *внешним*.

Аудит может быть направлен на различные стороны клинического исследования, т.е. может проверяться деятельность сотрудников спонсора или CRO, непосредственно вовлеченных в процесс организации, проведения и контроля клинического исследования - *аудит организации (qualification audit)*. Такие аудиты обычно проводятся перед началом какого-либо совместного проекта или в случае рассмотрения возможности дальнейшего сотрудничества фармацевтической компании и CRO. Предметом аудита может быть и обеспечение гарантии качества деятельности сотрудников исследовательского центра - непосредственного места проведения клинического исследования. Такой аудит называется *аудитом исследовательского центра (on-site audit)*. Статистические данные указывают на то, что аудиты исследовательских центров составляет более 55% всех проводимых аудитов, далее мы коснемся именно этого вида аудита. Исторически компании, спонсирующие клинические испытания, проводят аудит пивотных исследований (pivot trials), результаты которых являются решающими для принятия решения о продолжении исследовательской программы данного препарата и его последующей регистрации.

Аудит исследовательского центра может проводиться на различных этапах клинического исследования, как на самых ранних, когда только начинается набор пациентов в исследование (и многие компании предпочитают проводить аудит как можно раньше), так и после написания клинического отчета, при выявлении сомнительных статистических данных или при необходимости подготовить исследовательский центр к инспекции официальных инстанций. Впрочем, один и тот же центр может проверяться и несколько раз. Некоторые спонсоры начинают инициировать процесс аудита исследования тогда, когда набрано 25% или менее из числа запланированных пациентов. На этой точке исследования, когда уже много сделано, «но еще больше впереди», важно проверить качество выполняемой работы для своевременного выявления и исправления

недостатков, улучшения взаимодействия исследователя и всех участников исследования.

Соответственно аудиты исследовательского подразделения можно разделить на «плановые» и «внеплановые» (по какой-то причине), отдельным пунктом выделяют в качестве причины для проведения аудита ожидаемую инспекцию со стороны официальных инстанций.

Запланированные аудиты. В настоящее время хорошо контролируемое исследование всегда будет подвергаться аудиту потому, что аудит является составной частью *системы* обеспечения качества исследования. Поэтому для исследований II-III фазы (по ряду причин, мы преднамеренно не касаемся исследований I и IV фазы), как правило, план аудита составляется еще до начала исследования (вспомните «план мониторинга»..., очень много аналогий...). Минимальное требование - это, по крайней мере, один аудит. Процент центров, которые будут «планово» проверяться аудитом, зависит от СОП спонсора и/или CRO, сложности исследования, бюджета проекта. В качестве ориентира можно назвать цифры 10-25% - такое количество может быть заложено в план аудита. Конечно же, даже при обычном плановом аудите необходимо выбрать центры (не бросать же монетку - куда ехать?), чтобы аудит принес максимальную пользу для всего проекта в целом. Такими критериями могут служить показатели, используемые при другом типе аудита, описанном ниже.

Аудиты, вызванные определенной причиной (For Cause Audit). Критерии выбора исследовательского центра для аудита. Критерии выбора исследовательских центров для аудита разнообразны, но прогнозируемы. Получив известие об аудите своего центра, исследователь иногда начинает волноваться и задает монитору вопрос, «почему выбор пал именно на мой центр?» В принципе на этот вопрос можно ответить, зная основные критерии выбора исследовательского центра для аудита. Согласно статистике, чаще аудиту подвергаются исследовательские центры, в которых было включено наибольшее число пациентов и/или эти пациенты были включены быстро. Почему внимание аудитора обращается на такие центры? Почему эти центры вызывают интерес со стороны персонала отдела гарантии качества? Ответы лежат на поверхности: чем больше включено пациентов в исследование, тем большее влияние окажут данные, полученные в данном центре на общий результат исследования, а следовательно, их надо наиболее тщательно проверить. Кроме того, исследователь, включающий большое число пациентов за короткий промежуток времени (или очень быстро, по сравнению

с другими исследователями), может допустить больше ошибок, например при оценке критериев включения/исключения, при выполнении каких-либо процедур протокола или просто не успевать собирать полные и достоверные данные и соблюдать требования по ведению документации клинического исследования.

Одновременное участие исследователя в нескольких исследованиях, особенно со сходными или почти одинаковыми критериями включения/исключения также может заинтересовать аудиторов, поскольку соблюдение критериев включения/исключения является одним из основных требований ICH GCP (пункт 4.5.2) и исследователь «должен иметь достаточно времени, чтобы надлежащим образом провести и завершить клиническое исследование» (пункт 4.2.2).

Исследовательский центр, в котором часто регистрируются отклонения от протокола и процедур исследования, нарушения правил ICH GCP и действующих нормативных требований, безусловно, является одним из первых кандидатов для аудита, ведь выполнение вышеперечисленных требований регламентируется пунктами 4.1.3 и 4.5 ICH GCP и их несоблюдение - прямой путь к получению невалидных данных.

Ограниченный опыт проведения исследований, значительные изменения в команде исследователей в ходе его проведения привлекают интерес к этим центрам сотрудников отделов гарантии качества.

Исследовательский центр, в котором зарегистрирован большой процент серьезных нежелательных явлений по сравнению с другими центрами, и наоборот, центр, в котором исследователь не сообщает вовсе или сообщает о незначительном количестве нежелательных явлений по сравнению с другими исследователями, также может быть проверен аудитом. Ситуации в центрах подобного рода могут наводить на мысль о том, что либо исследователь неадекватно регистрирует полученные данные пациентов, либо неправильно назначает исследуемый препарат. Целью аудита в таких центрах будет проверка соблюдения исследователем критериев включения/исключения, оказания адекватной медицинской помощи испытуемым (пункт 4.3) и обеспечения их безопасности.

Недостаточное качество (полнота) первичной медицинской документации, выявленное в ходе мониторинга. Мы уже говорили о процедурах мониторинга в предыдущей статье и, как видно, существует полная преемственность между этими составляющими системы обеспечения качества проводимого исследования: монитор выявил недостатки, зафиксировал их в своем отчете и на основании этой информации может быть принято решение о проведении аудита.

Причиной для проведения аудита может стать и факт получения сомнительных данных об эффективности исследуемого препарата, например в ходе промежуточного или заключительного анализов, которые значительно отличаются от результатов, полученных другими исследователями, а также большое количество вопросов (queries) по представленным данным.

И, конечно же (впрочем, к счастью довольно редко), причиной аудита может быть подозрение на подлог или фальсификацию данных.

Немного терминов и примеров. Многое при проведении клинических исследований построено на доверии. Данные, которые печатаются в журналах, часто воспринимаются теми, кто их читает, именно так, как они представлены, хотя сами по себе они могут быть спорными или изменяться. При аудите могут быть выявлены обман и различного рода нарушения в проведении клинического исследования.

Обман (falsification) - представление как неправильной информации (например, ложные данные), так и наоборот, несообщение важной информации с целью ввести в заблуждение другого человека или группу людей.

Существует вероятность того, что к обману может прибегнуть как пациент, так и исследователь и/или его коллеги из числа исследовательской команды, а также спонсор или любой другой человек, связанный с проведением клинического испытания. Обман может произойти до начала проведения клинического испытания, во время и после него.

Нарушения в проведении исследования (misconduct) - несоответствие стандартам проведения клинического исследования. Нарушения в проведении исследования могут быть как умышленными, так и непреднамеренными, например вследствие невнимательности. Они могут быть допущены любым участником клинического испытания. Когда нарушения в проведении исследовательского процесса являются преднамеренными и незаконными, то они становятся уголовно наказуемыми деяниями.

Подлог (fraud) - внесение преднамеренных изменений в незначительное количество данных, приводящее к полной фальсификации целого исследования.

Так, например, при проведении аудита одного исследовательского центра были выявлены значительные расхождения между данными, содержащимися в ИРК, и первичными документами (бланки лабораторных анализов, дневники пациентов, ЭКГ и рентгеновские снимки).

Значительное внимание выявлению ложных данных уделяют и в странах Европы, и в США. В США большой общественный резонанс вызвал скандал с иссле-

дованием у пациентов с раком молочной железы, в котором новая терапевтическая стратегия основывалась на частично ложных данных. К счастью, исключение 16% всей исследуемой популяции из анализа не оказало влияния на заключительные выводы.

Так, например, Bailey (1997) сообщал об одном документальном исследовании, где возникли проблемы с анализом данных в одной из лабораторий. Исследование проводилось в четырех лабораториях. Эффект от лечения, полученный в одной из них, значительно отличался от результатов, полученных в трех других лабораториях. Сравнение других переменных и корреляций между ними показало, что результаты, представленные данной лабораторией, являются неприемлемыми. После того, как об этом было объявлено руководству лаборатории, результаты «стали сопоставимыми» с данными из других лабораторий. Во время аудита исследовательского центра проверяющие смогли подтвердить то, что данные были фальсифицированы; например, они не обнаружили признаков радиоактивности тканей у животных, хотя животным давались радиоактивные изотопы.

Описываются случаи выявления в ходе аудита *отсутствия исходных данных и их ретроспективная регистрация*. Так, например, после месячного периода скрининга около 450 пациентов с сердечной недостаточностью были включены в рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование с периодом лечения в 3 мес. различными дозировками исследуемого препарата. После завершения исследования было выбрано 16 из 61 исследователя для проведения аудита. Один из них, который включал 18 пациентов, откладывал несколько раз встречу с аудитором, впрочем, так же как до этого - встречи с монитором исследования. Кроме того, во время визитов монитора не предоставлялась первичная документация, исследователь ссылался на ее недоступность. Во время аудита исследователь предоставил в качестве первичной документации компьютерные распечатки. Он информировал аудитора о том, что данные о пациентах сразу вносились в компьютер и другой первичной документации не было. Аудитор сравнил данные, содержащиеся в распечатках, с данными в ИРК и обнаружил, что в распечатках присутствуют только инициалы пациентов и их номер. Отсутствовала информация, идентифицирующая пациентов и демонстрирующая их участие в исследовании (дата рождения, инициалы). Распечатки по своей структуре и содержанию были идентичны ИРК. При их заполнении исследователь использовал английские термины, как в ИРК, а не на родном языке,

например название мочевого кислоты было зарегистрировано как «uric acid». Исправления вносились непосредственно в ИРК, а в распечатках оставались старые значения. Даты исправлений соответствовали датам визитов пациента. Это свидетельствовало о том, что сведения вносились ретроспективно, так как этих исправлений не было в первичных электронных документах. Даты введения информации в компьютер подтверждали, что данные были введены в компьютер гораздо позже, чем была заполнена ИРК. Соответственно, они вносились первоначально в ИРК, что является *нарушением правил проведения исследования*, а именно требований правил ICH GCP (пункт 4.9.2).

Адекватная подготовка и обучение персонала исследовательского центра могут гарантировать, что аудиторы будут соблюдать протокол и собирать данные правильно и своевременно. В ходе обучения исследователей перед началом проведения клинического исследования (стартовое совещание, иницирующие визиты) необходимо представить и определить методы контроля и гарантии качества. Если им будет известно о роли и задачах работы отдела контроля и гарантии качества, исследователи будут лучше понимать и принимать процесс и методы аудита. Дополнительная «проверка» зачастую воспринимается негативно теми, кого предполагается проверять. Таким образом, аудитор довольно часто неблагоприятно воспринимается сотрудниками CRO, исследователем и персоналом исследовательского центра. Разработанная система общения и стандартные операционные процедуры призваны научить исследователей правильному восприятию системы гарантии качества в клинических исследованиях, в которую включается проведение аудитов.

Исследователи должны понимать, что проводить аудит определенного числа исследовательских центров является *обязанностью* спонсора. В ответ на запрос о проценте проверяемых «опорных» исследований 6 компаний заявили, что аудит проверяет 15-20% исследовательских центров, другие 6 компаний - 25-45% и 2 компании - что проверяют 75-100% исследовательских центров, в которых проводят «опорные» исследования.

Подготовка к аудиту. Подготовка к аудиту должна начинаться с момента подготовки проведения самого клинического исследования, а не тогда, когда получено сообщение от аудитора о предстоящем визите, т.е. подготовка к аудиту должна начинаться заранее. Что это означает? Каковы процедуры подготовки исследования к аудиту?

Философия проведения клинического исследования заключается в соблюдении правил качественной кли-

нической практики. Ожидаемой оценкой аудиторов должно быть подтверждение того, что исследование проводится/проводилось в соответствии с этими правилами, но этого невозможно достичь в считанные недели после получения уведомления об аудите. С самого начала клинического исследования, с момента подписания протокола исследования, с момента представления его в Этический комитет исследователь обязан соблюдать все требования ICH GCP, спонсора и местного законодательства.

Правильный выбор исследовательских центров, их адекватное обучение протоколу, процедурам клинического исследования, соблюдению этических аспектов проведения испытания, обращению с исследуемым препаратом и другими материалами клинического исследования, ведению документации, регистрации и сообщению о нежелательных явлениях до начала и в ходе проведения клинического исследования, разумное распределение обязанностей между членами исследовательской команды во многом определяют судьбу самого клинического исследования и валидность, полученных в ходе него данных; тем самым, в случае его проведения, определяют и результаты аудита.

Выбор монитора клинического исследования, его профессиональные качества, хорошая подготовка перед началом исследования и умение сотрудничать с персоналом исследовательского центра, качество выполнения своих служебных обязанностей также отражается на качестве проведения исследования и результатах аудита.

Подготовка к аудиту должна основываться на знании того, что такое аудит, каковы его цели и задачи. Какие действия со стороны аудитора, спонсора и монитора происходят до проведения аудита, после получения уведомления о нем, в ходе самого аудита, т.е. какова схема аудита и каковы дальнейшие действия аудитора и исследователя после проведения процедуры аудита исследовательского центра.

Обязанностью представителя спонсора является извещение главного исследователя в письменной форме о предстоящем аудите. После того как ответственный исследователь получил письменное уведомление о предстоящем аудите, назначенный аудитор либо напрямую, либо через спонсора договаривается о взаимоприемлемом времени для проведения аудита. Обычно аудиторы придерживаются довольно гибкого графика, чтобы избежать нарушения обычного рабочего дня в исследовательском центре. Конечно, согласование времени для проведения аудита может быть связано с определенными трудностями в клиниках и учреждениях, где

проходят клинические исследования, отсутствием главного исследователя, поэтому дата и время проведения аудита должны быть согласованы не менее чем за 2 нед. до визита. После составления графика визита аудитор подтверждает согласованную дату в письменном виде.

Подобного рода контакты необходимы и полезны и для других целей. Аудит должен носить позитивный и образовательный характер для исследователя, его помощников и монитора. С этой целью аудитору необходимо подготовить план своей работы и ознакомить с ним всех заинтересованных лиц. Таким образом, письма аудиторов в исследовательские центры о предстоящем аудите, кроме даты проведения аудита, содержат: имя аудитора(ов), краткое описание целей и задач аудита, список документов, которые будут проверяться аудитором. Для того чтобы сберечь время в ходе аудита и избежать недопонимания, исследователь должен знать и понимать, какие точно документы ему следует подготовить к моменту аудита. Может понадобиться дополнительное время для запроса первичной документации из архива больницы, особенно если к моменту аудита уже есть пациенты, завершившие и/или преждевременно выбывшие из исследования. Для проверки должна быть доступна первичная документация всех пациентов, принимавших участие в исследовании в данном центре. К сожалению, очень часто начинается поиск историй болезни пациентов, прояснение деталей нежелательных явлений и попытки обнаружить результаты последних лабораторных исследований именно тогда, когда аудитор уже находится в исследовательском центре.

Кроме списка документации, необходимой для проверки, в письме аудитора указываются помещения и оборудование, которые используются при проведении исследования и будут осмотрены в ходе аудита. Примером таких помещений могут быть комнаты для приема и осмотра пациентов, хранения исследуемого препарата и материалов клинического исследования, локальная лаборатория (если используется), место для введения исследуемого препарата и т.д.

Необходимость присутствия персонала исследовательского центра во время проведения самого аудита, а также организация рабочего места для аудитора являются составной частью письма аудитора в исследовательский центр накануне аудита.

Перед проведением аудита монитор исследования/CRO могут провести (и обычно проводят) определенные мероприятия по подготовке к предстоящему аудиту. Спектр подобного рода мероприятий зависит от стандартных операционных процедур компании, отве-

чающей за мониторинг исследования. Монитор исследования может принимать участие и в проведении самой процедуры аудита, но его участие ограничивается вспомогательными функциями (обеспечить логистику визита, представить участников со стороны центра и аудита, разъяснить роли и обязанности персонала исследовательского центра, помочь при необходимости с переводом документов и во время беседы). Хорошо, если аудитор встретится с монитором до визита в исследовательский центр, для того чтобы приобрести определенное представление и информацию о данном центре. У монитора могут быть последние сведения из центра исследования, которые помогут аудитору избежать неправильной трактовки определенных данных.

Обычно подготовка к предстоящему аудиту осуществляется сотрудниками отдела гарантии качества совместно с монитором и/или руководителем проекта. Подготовка начинается с работы в офисе монитора (проверка/подготовка файлов исследования) и продолжается в исследовательском центре. В ходе визита-подготовки в исследовательский центр **проверяются** все аспекты исследования, которые будут рассматриваться во время аудита, так что этот визит можно назвать «преаудит» по объему работы и проверяемым документам. Но, конечно же, существует качественное отличие между этими двумя визитами с формальной точки зрения и по своей сути. Более того, и мы к этому еще вернемся, такого визита может и не быть вовсе, так как, например, он может быть не предусмотрен стандартными операционными процедурами, организации, которая отвечает за мониторинг исследования (или это не предусмотрено планом/бюджетом исследования). Кроме того, естественно, целью данного визита, помимо **проверки**, является **подготовка** центра и исследователей к работе аудита и обеспечение условий для его работы: еще раз согласовываются график визита, помещение для встречи, проверяется доступность документации и т.д. Все недостатки, обнаруженные в ходе такого визита, подробно обсуждаются со всем персоналом исследовательского центра и разрешаются безотлагательно, в случае невозможности их разрешения подробно документируются.

Впрочем, видимо, лучший подход – выполнять исследование с самого начала как можно тщательнее и добросовестнее в соответствии со всеми правилами и процедурами. В таком случае «специальной» подготовки к аудиту не потребуется и он будет восприниматься как часть рутинной работы.

Подготовка аудитора к визиту в центр. Естественно, что аудитору необходимо подготовиться к визиту, осо-

бенно если это его первый визит по данному исследованию. К данному моменту уже имеется достаточно большое количество документов, которые зачастую являются специфичными для определенного исследования. Поэтому аудитору следует ознакомиться с протоколом исследования, общей схемой взаимодействия участвующих сторон (спонсор – исследователь – центральная лаборатория и т.д.), информацией о препарате и данными о его безопасности, при необходимости с СОП спонсора и/или CRO. Аудитор может запросить копии определенных документов, хранящиеся в файле спонсора, например копии отчетов о серьезных нежелательных явлениях, копии отчетов мониторов, информационные письма/дополнения к протоколу, список исследовательской команды и т.д. Как уже говорилось выше, обязанностью аудитора является уведомление исследователя в письменном виде о предстоящем визите.

Аудит исследования. Работа в центре начинается с *представления* участников встречи. Очень хорошо, если именно Главный исследователь представит команду исследователей, расскажет о структуре центра и организации работы в нем. В свою очередь, аудитор также рассказывает о целях и задачах предстоящей работы и порядке проведения аудита. В какой-то степени можно «помочь» аудитору, например предложить наиболее удобный, с Вашей точки зрения, порядок работы: посетить вначале лабораторные службы и какие-то другие помещения, а затем уже заниматься документацией. Подобного рода вступление может включать и проведение активного опроса (интервью) аудитором Главного исследователя и его коллег. Целью данного интервью является, с одной стороны, простое знакомство с исследователями и работой центра, а с другой – начало активной **проверки** знания и понимания исследователями протокола исследования и правил проведения клинических исследований. Например, насколько Главный исследователь контролирует проведение исследования и какова его непосредственная вовлеченность в данное исследование, соблюдаются ли процедуры получения информированного согласия и сообщений о нежелательных явлениях, какие существуют проблемы и т.д.

Порядок проверки документации может отличаться, но это не имеет принципиального значения.

Даже после тщательной и неоднократной проверки всей документации монитором исследования и после визита-подготовки центра к аудиту еще не было ни одного аудита, во время которого не было бы зафиксировано ни одной ошибки. Так что далее мы постараемся

больше сконцентрироваться на «находках» именно аудитов, выявляемых в соответствующих разделах документации или связанных с лабораторными службами и/или клиническими материалами.

Аудитор, например, может начать свою работу с проверки *Файла исследователя*: уделяя особое внимание разделу, в котором должны находиться разрешения на проведение исследования, одобрения протокола и соответствующих дополнений, официальными инстанциями, а также разделу, относящемуся к Этическому комитету.

Кроме того, возможна вероятность того, что аудитор может посетить локальный Этический комитет. Впрочем, интересующие его вопросы могут быть проверены и на основании документации (см. далее), предоставленной исследователем, которая должна храниться в Файле исследователя. Что же может заинтересовать аудитора при посещении Этического комитета? Проверяется наличие стандартных операционных процедур ЭК, в которых описывается частота заседаний, состав ЭК и его утверждение, информирование исследователей в случае изменения состава ЭК, порядок подачи документов в Этический комитет для рассмотрения, ведение протоколов заседаний и их хранение, возможные варианты принятия решений, образец выдачи разрешений, критерии для проведения повторных заседаний по данному исследованию. Наличие и доступность документации, подтверждающей рассмотрение Этическим комитетом данного исследования (письмо-представление, протокол заседания, письмо-одобрение, переписка с ЭК). Описаны случаи следующих находок аудиторов при посещении Этических комитетов: отсутствие копий писем-представлений в Этический комитет, отсутствие в Этическом комитете информации по безопасности исследуемого препарата. Локальные Этические комитеты обычно организуются на базе того лечебного учреждения, где проходит клиническое исследование, а Главный исследователь или любой другой член исследовательской команды могут являться его членами. Подобная ситуация допустима, но такие члены Этического комитета не могут влиять на принятие им решения по данному исследованию. Проверка содержание протоколов заседаний Этических комитетов аудиторы обнаруживают отсутствие указаний в протоколе заседания Этического комитета, что исследователь (если он член ЭК) не принимал участия в голосовании.

Таким образом, контроль за соблюдением исследователем этических принципов при проведении клинического исследования осуществляется не только при мониторинге клинического исследования, но и при

проведении аудита. Соблюдение этических принципов является основой организации клинических исследований, соответственно во время аудита проверяются **все формы информированного согласия (100%)**. Рассматривается не только сам факт получения пациентом информированного согласия, т.е. наличие в исследовательском центре подписанных форм информированных согласий для всех пациентов, принимающих участие в исследовании на момент проведения аудита, но и правильность получения и документирования процедуры получения информированного согласия у пациентов. Имеется в виду наличие соответствующей записи в первичной документации пациента, правильность оформления формы информированного согласия (дата и подпись пациента должны быть сделаны рукой пациента), заполнен ли раздел с указанием контактных лиц для пациента. В данном разделе должны быть представлены контактные лица (и их телефоны), с которыми пациент может связаться при возникновении у него вопросов о своих правах как участника исследования и в случае возникновения каких-либо экстренных жалоб в отношении своего здоровья.

Конечно же, все эти аспекты пристально контролируются мониторами исследования, но аудиторы зачастую находят ошибки, связанные именно с нарушением вышеперечисленных требований.

Следующий очень важный момент, связанный с процедурой получения информированного согласия у пациента и проверяемый в ходе аудита, – это своевременное ознакомление пациента с новой информацией об исследуемом препарате, появившейся в ходе исследования, которая обычно предоставляется в новой версии информированного согласия. Казалось бы, исследователь все сделал своевременно, монитор, в свою очередь, во время визита в центр проконтролировал факт получения у пациента новой версии информированного согласия, но аудитор оказался «ясновидящим». Одной из находок аудиторов является **отсутствие записей в первичной документации** пациента о том, что последний был ознакомлен с новой версией информации и подписал новую версию информированного согласия. Встречались такие случаи во время аудита, когда пациент изначально подписал версию информированного согласия, которая на момент его включения в исследование была уже/еще недействительной.

Ну и, конечно же, проводится *проверка заполненных ИРК* и ответов на вопросы (queries, если таковые имеются к этому моменту времени) в сравнении с данными, содержащимися в первичной медицинской документации. Собственно идет повторная проверка того,

что ранее уже проверял монитор исследования, т.е. осуществляется процедура верификации данных. Процент проверяемых ИРК зависит от СОП компании, проводящей аудит, и числа включенных пациентов. Это 25% общего числа ИРК (например, если включено от 10 пациентов и более), но эти цифры весьма условны. Могут быть проверены и все 100% ИРК. Как правило, проверяются ИРК первых включенных пациентов (первые пациенты, первый опыт работы, наибольшая вероятность ошибки и т.д.), особое внимание уделяется документации пациентов, у которых были зарегистрированы серьезные нежелательные явления и/или отклонения от протокола. Типичными ошибками является наличие пропущенных данных в ИРК, а именно данных о сопутствующей терапии и сопутствующих заболеваниях, нежелательных явлениях, которые были зарегистрированы в первичной документации пациента.

Некоторые нежелательные явления оцениваются исследователями как «несерьезные», хотя при более детальном анализе оказывается иначе. Другой пример: исследователи все еще не интерпретируют некоторые явления как «другие важные, с медицинской точки зрения, явления», а ведь эта одна из категорий *Серьезных Нежелательных Явлений* (СНЯ), со всеми вытекающими требованиями по их регистрации и сообщению о них. В помощь исследователю можно использовать следующие критерии для предотвращения более тяжелых последствий: при развитии какого-либо явления назначалась лекарственная терапия (например, при приступе бронхиальной астмы) или проведено оперативное вмешательство (например, повторная лапаротомия при гнойном перитоните), что может быть отнесено к категории «другое важное, с медицинской точки зрения, явление». Подобного рода случаи требуют индивидуального обсуждения, поэтому нам хотелось бы обратить внимание на этот тип серьезного нежелательного явления, но ни в коей мере не говорить о том, что все приступы бронхиальной астмы будут относиться к СНЯ.

Описаны случаи, когда исследователи, желая сделать «как лучше» и предоставить «образцово-показательные» ИРК, полностью переписывали те или иные страницы, уничтожая оригиналы накануне аудита. Лучше оставить зарегистрированным в ИРК исправленное несколько раз одно и то же значение, что будет действительно соответствовать правилам ведения документации, чем заниматься переписыванием «набело», если отдельные страницы ИРК выступают в качестве первичной документации.

Мы уже говорили о том, что при проверке ИРК особое внимание уделяется документации пациентов, у

которых были зарегистрированы серьезные нежелательные явления. Естественно, что проверяются и сами отчеты о СНЯ. Помимо проверки данных на их точность и полноту, аудитор должен удостовериться в соответствии информации о степени тяжести нежелательного явления, его взаимосвязи с исследуемой терапией в первичной документации в отчете о СНЯ и в ИРК. Проверяется соблюдение исследователем процедуры сообщения о СНЯ - сроки сообщения о СНЯ (для большинства СНЯ - это 24 ч с момента получения информации о СНЯ или в течение последующего рабочего дня), наличие в документации исследования списка контактных лиц (с указанием номера телефона и факса), кому должна передаваться информация о СНЯ.

Ключевым моментом при проведении любого исследования являются *процедуры обращения с исследуемым препаратом, которые начинаются с проверки факта получения препарата и соблюдения условий его хранения* - общеизвестно, что препарат должен храниться в соответствующих условиях (температура, влажность, освещенность и т.д.), в безопасном месте, с ограниченным доступом. В качестве примера можно привести случай, который был зарегистрирован во время одного из аудитов. Исследуемый препарат хранился при температуре -70°C, холодильник находился в комнате, оборудованной металлической дверью со сложными замками и сигнализацией. Доступ в данное помещение был ограничен - только два человека! Тем не менее было сделано замечание по поводу безопасности хранения исследуемого препарата, так как в момент визита аудитора исследователь оставил замок, вмонтированный в дверь холодильника, открытым. В ответ на замечание аудитора фармацевт объяснил, что эта комната самая надежная в госпитале и холодильник специально был не заперт, чтобы иметь возможность быстро показать аудитору его содержимое, но для проверяющего это не имело значения - замечание было занесено в отчет аудитора. Замок на самом холодильнике должен быть закрыт. Конечно, у фармацевта возникло легкое недоумение по данному случаю, но был он человеком быстро обучаемым, а плюс еще и с юмором, поэтому данное замечание было адекватно принято к исполнению (чуть позднее мы еще скажем пару слов о стиле общения с аудитором).

Аудиторам следует проверить назначение исследуемого препарата (дозы, график приема). Если препарат требует особых условий/процедур подготовки перед его применением, на это тоже обращается внимание. Например, описан такой случай, когда препарат должен был подготавливаться для введения в вытяж-

ном шкафу с ламинарным потоком воздуха, который соответствовал бы второму классу биологической защиты (BSL-2 - BioSafety Level -2). Однако ни монитор исследования, ни представители спонсора во время выбора центра и в дальнейшем, в ходе проведения исследования, не обратили внимания, какому классу биологической защиты соответствует вытяжной шкаф, находящийся в центре. Только во время проведения аудита выяснилось, что он соответствует только первому классу биологической защиты. Исследование было тут же приостановлено до тех пор, пока не был приобретен соответствующий шкаф. Одной из причин данной находки аудитора явилась, конечно же, недостаточная подготовленность лиц, оценивающих пригодность центра для проведения исследования и дальнейший контроль за его ходом. Возможно, они не знали, что означает аббревиатура BSL-2, упоминавшаяся один раз в одном из последних разделов весьма объемного протокола, а возможно, не вполне осознавали важность соблюдения данного требования. Этот пример ярко иллюстрирует, что при проведении исследования мелочей не бывает, а также как важна систематическая, многоуровневая система обеспечения качества исследования, составной частью которой является проведение аудитов.

Все этапы обращения с исследуемым препаратом должны быть тщательно задокументированы. Возможны ситуации, когда спонсор предоставляет для этих целей не очень удобные формы - журналы. Лучше, конечно, понять правила заполнения этих форм еще до начала исследования. Но если вопросы возникли уже в ходе исследования, желательно их обсудить с монитором проекта как можно раньше, чтобы, во-первых, работать с действительно удобными, помогающим вам в работе документами, а во-вторых, избежать возможного недопонимания во время аудита.

Проверяются знание исследователем процедуры *рандомизации* и правильность распределения пациентов в соответствующие группы лечения (конечно, если исследование рандомизированное), а также доступ к конвертам с рандомизационными кодами и их целостность.

В клинических исследованиях лекарственных средств должно использоваться сертифицированное оборудование, кроме того, оно должно периодически проходить технический осмотр и калибровку. Довольно часто исследователи «упускают из вида» необходимость проведения данных процедур, или до них просто «не доходят руки».

В ходе аудита проверяются документация, относя-

щаяся к *лабораторным службам* (центральным и/или локальным лабораториям); нормальные значения лабораторных показателей, лицензии, сертификаты об участии лаборатории в программах внешнего контроля качества и т.д.; факт оценки исследователем полученных лабораторных результатов (исследователь должен поставить дату проверки данных и свою подпись на бланке лабораторного отчета). Однако и здесь возможна ошибка, связанная с несоответствием дат на бланке лабораторного отчета или отсутствием того или иного документа из лаборатории.

Отдельно можно выделить проверку работы монитора - проверяется частота посещений исследовательского подразделения, документирование статуса исследования, факта проверки соответствующей документации и выявленных проблем, их последующего разрешения и т.д., т.е. должным ли образом контролировалось исследование. Важным моментом является правильное и своевременное документирование всех учебных занятий/встреч с исследователями. Отсутствие такой документации в исследовательском центре является подтверждением недостаточной преемственности между монитором и исследователем.

Методы обнаружения ложных данных. Конечно, трудно полностью избежать ошибок при выполнении такой сложной работы, как проведение клинического исследования. Но если данному вопросу уделять достаточно времени и сил, их можно свести к минимуму. Наибольшую опасность представляют так называемые «ложные» данные, и именно таких «находок» в большей степени опасаются спонсоры исследования. Особенно если эти данные в значительной степени влияют на результаты исследования (на данные по безопасности и эффективности исследуемого препарата), независимо от того, было это сделано преднамеренно или по «незнанию». В «Руководстве по обнаружению подлога при проведении инспекций клинических исследований», изданном FDA в апреле 1993 г., выделены три типа ложных данных:

1. *Измененные данные* - получение неточных данных или изменение данных, которые были получены соответствующим образом, например раскрытие кода лечения или изменение лабораторных данных.

2. *Пропущенные данные* - несообщение данных, которые могут повлиять на результаты исследования, например несообщение или «недооценка» серьезных нежелательных явлений.

3. *Сфабрикованные данные* - предоставление вымышленной информации или результатов без выполнения реальной работы, например заполнение в ИРК значе-

ний артериального давления, результатов физикального обследования без выполнения данных обследований.

Мы помним о принципе «презумпции невиновности». Одним из принципов работы аудитора является принцип «от противного» – доказательства «невиновности» исследователя. Аудитор всегда должен быть доброжелателен и непредвзят, но и помнить о том, что возможны непреднамеренные ошибки. Одна из его основных задач – убедиться в том, что данные являются достоверными, точными, полными и получены в соответствии с протоколом. В качестве одного из примеров ошибки, совершенной по «незнанию», можно привести случай, когда пациент пропустил один из визитов в клинику, соответственно, его частота пульса и значение артериального давления не были измерены. У этого обследуемого данные показатели были стабильными и практически одинаковыми на протяжении всех предшествующих 6 визитов, поэтому исследователь записал в соответствующем разделе ИРК сведения, соответствующие предшествующему визиту. В данном случае налицо недостаточное понимание принципов проведения научной работы и принципов GCP.

Не существует каких-то устойчивых правил по выявлению подлога или фальсификации данных. Даже после анализа всех предшествующих случаев простой логический подход не всегда может дать ясный ответ на поставленный вопрос. Как говорил герой Артура Конан Дойля – Шерлок Холмс, «Требуется очень тщательный анализ всех обстоятельств и деталей».

Некоторые подходы, приведенные ниже, вполне могут быть применены:

- определить, что является первичной документацией, что должно быть в ней отражено;
- определить, были ли какие-либо несоответствия в данных, которые собирались различными сотрудниками центра;
- проверить, имелась ли документация, не представленная для проверки, и выяснить причины этого;
- уделить больше внимания исправленным/отмененным данным;
- определить, была ли какая-либо тенденция в данных или наоборот отклонения от предполагаемых результатов;
- сравнить почерк и характер чернил в документах;
- сравнить последовательность событий, например даты визитов, график обследований;
- могли ли пациенты в действительности посетить клинику в указанное время (например, в выходной день или в 21.00 31 декабря 200? г.);

- располагает ли исследовательское подразделение оборудованием и подготовленным персоналом для выполнения определенных тестов, выполненных в соответствующее время.

Заключительная встреча с исследователями. Последним этапом работы аудитора/ов в центре является заключительное совещание с исследователями (*Close-out meeting*). На данном совещании аудитор рассказывает о том, что было сделано в ходе аудита, какие «находки» обнаружены, дает рекомендации по улучшению качества проведения исследования. Отдельно обсуждаются вопросы, требующие немедленных действий, например сообщение о выявленных в ходе аудита СНЯ. Определяются сроки, необходимые для написания отчета, впрочем, полный отчет в центр зачастую не предоставляется, а передается «список проблем», которые необходимо разрешить, и список рекомендаций по улучшению работы. Как во время работы аудитора, так и во время заключительной встречи рекомендуется «активное» общение с аудитором, а не просто принятие фактов о том, что же было обнаружено или предполагается зафиксировать в отчете – иногда аудитор может/мог не найти необходимый документ или данные, ему следует помочь в данном вопросе, чтобы избежать недопонимания и уменьшить список «находок». С другой стороны, не стоит и продолжать спорить с аудитором, если Ваши аргументы не были приняты. Это достаточно квалифицированные люди, стремящиеся дать объективную, непредвзятую оценку. Кроме того, одной из задач аудита является обучение исследователей правилам ICH GCP.

Отчет об аудите. Результатом аудита является суждение/заключение, является ли проведение клинического исследования в данном исследовательском центре адекватным и приемлемым в отношении всех требований спонсора, протокола, правил ICH GCP и местного законодательства.

В «Руководстве по качественной клинической практике» говорится, что отчет об аудите – это «письменное заключение о результатах аудита, составленное аудитором спонсора» (пункт 1.8), и что «результаты аудита официально оформляются» (пункт 5.19.3.с). В более широком смысле, отчет аудита можно рассматривать как документ, основанный на фактах и описывающий замечания и недостатки клинического исследования, выявленные в ходе его оценки на соответствие стандартам ICH GCP.

Несмотря на то, что отчеты об аудитах могут отличаться друг от друга в зависимости от вида проводимого аудита и компании-спонсора, которой он проводит-

ся, тем не менее, все отчеты, соответствуют общепринятому стандарту. В соответствии с правилами проведения клинических исследований у спонсора должна быть стандартная операционная процедура, описывающая форму и содержание аудиторских отчетов. Отчет полностью описывает процедуру, цели, методы и задачи проводимого аудита, все находки и рекомендации аудитора и список лиц, кому он отсылается. «Находки» аудита, отмеченные в отчете, должны полностью соответствовать замечаниям, представленным аудитором на заключительном совещании с исследователями во время аудита. Каждая «находка» аудита детально описывается в отчете, чтобы продемонстрировать, почему она была воспринята аудитором как отклонение от правил ICH GCP и имеет ссылку на соответствующий раздел этих правил.

Классификация «находок» (findings) аудита в зависимости от степени их важности:

- значительное несоответствие правилам ICH GCP и существенные ошибки в данных исследования (*major findings*) - требуются **срочные** меры для их разрешения. Примером может служить отсутствие разрешений Этического Комитета на проведение клинического исследования, отсутствие первичной документации пациентов, включение пациента без подписания информированного согласия, невалидные результаты и т.д.;

- незначительные ошибки в организации работы мониторов и исследователей (*minor findings*) - требуются меры для их разрешения. Примером таких «находок» может служить отсутствие даты подписания научной биографии персонала исследовательской команды, на-

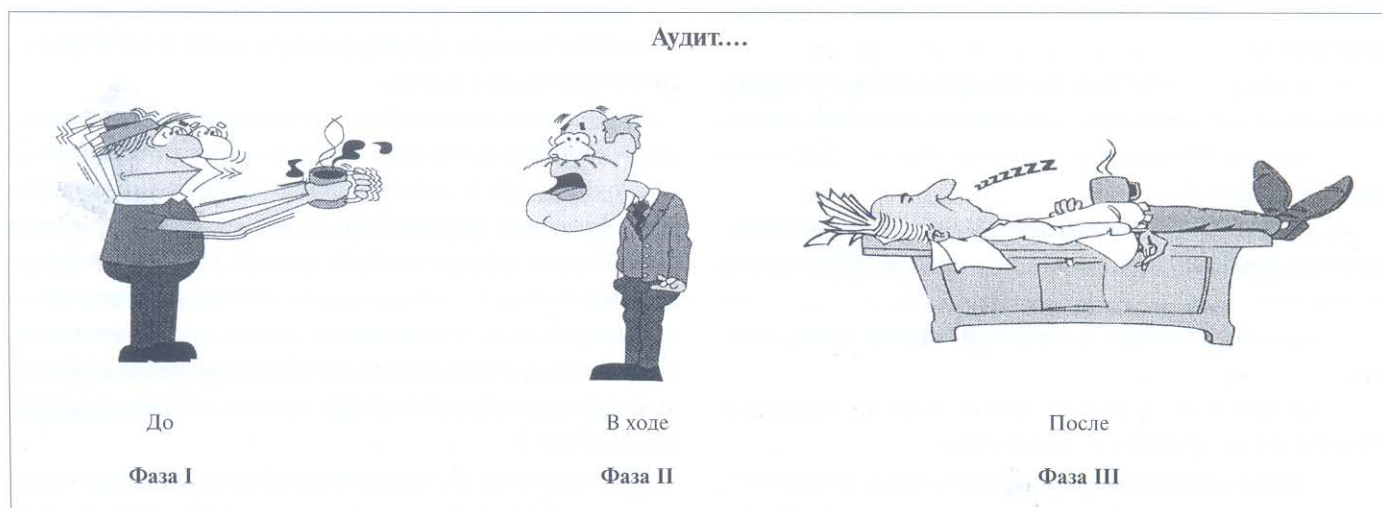
ходки при проведении процедуры верификации данных (например, неточная дата назначения препарата из ряда сопутствующей терапии) и т.д.;

- и, наконец, советы аудитора (*recommendations*), не требующие каких-либо мер со стороны исследователей, направленные на улучшение качества проведения исследования в будущем.

В рамках отчета аудита устанавливается срок, в течение которого исследователь должен ответить аудитору, какие меры были предприняты со стороны исследователей для разрешения всех вопросов, возникших после аудита. Список этих мер в дальнейшем вносится аудитором в финальный отчет об аудите. Таким образом, финальный отчет об аудите содержит описание не только того, что было выявлено во время аудита, но и все мероприятия, которые были и должны быть предприняты в исследовательском центре для их разрешения.

В заключение исследовательское подразделение получает сертификат о проведенном аудите. Сертификат - документ весьма почетный и полезный - может послужить хорошим доказательством, подтверждающим опыт Вашего центра в проведении клинических исследований, что может сыграть решающую роль при принятии спонсором решения об участии Вашей клиники в новом проекте.

Заключение. Аудит - очень важная часть системы обеспечения качества клинических исследований, которая является сложным процессом, в котором все взаимосвязано. Можно было бы провести много аналогий. Одна из таких пришла и нам в голову...



Желаем удачи в Вашей научной работе и успешных аудитов!

Abstract

Audit is a systematic and independent control of the study conducting. Auditing personnel should be independent from the department that is responsible for the study monitoring. The objectives of an audit are as follows: to ensure that the rights, safety, and well-being of trial subjects are protected; to ensure that the study has been conducted in accordance with the protocol, appropriate SOPs, ICH GCP and local regulations and according to the principals of Declaration of Helsinki, and that the clinical trial data are credible. Audit is a «routine» procedure in well-controlled studies and especially in pivotal studies. Audit of study center (on-site audit) can be performed at any stage of the study conducting but it is preferably if it is performed at the beginning of the study, to minimize the number of potential mistakes and deviations. Some criteria can be used to choose a center for the audit e.g. enrollment rate, high number of randomized patients, number of SAEs, protocol deviations, queries, etc. Audit is also conducted according to the SOPs of appropriate department/

company which define the auditor's actions before, during and after the audit. In the majority of cases auditors deal with «routine» mistakes in Informed Consent Forms, CRFs, medical notes and other study documentation and study procedures, their findings can be classified as minor and major findings. The latter require serious and immediate response/actions. Unfortunately fraud and falsification are discovered during the audits sometimes and it is the worst possible findings taking into consideration their significant influence on the results of the study at the particular center and/or the whole project and on the reputation of the Investigator. However audit should not be considered to be means of control or check only, both parties being Investigator's team and Sponsor learn and teach each other with the help of the audit. The best approach that could be recommended for the Investigator to be prepared for any audit is to strictly follow all protocol and regulatory requirements from the beginning of the project and meeting with an audit will only bring an additional satisfaction and professional dividends.

ЛИТЕРАТУРА

1. ICH Guideline for Good Clinical Practice. As published in the Federal Register May 9, 1997.
2. Jenkins C. Common Audit Observations and Recommendations // GCP Journal, 1995, Vol. 2, №1-5.
3. Scotton J. Auditing Global Clinical Trials // GCP Journal, 2001, Vol.8, №4.
4. Crossland N. Audit Reporting // GCP Journal, 1998, Vol.5, №6.
5. Hamrell M.R. The Clinical Audit in Pharmaceutical Development, 2000.
6. Optional Guidelines for Good Clinical Practice Compliance and Quality Systems Auditing, September, 1998.
7. Guidelines for the Auditing or Inspection of Independent Ethics Committees / Institution Review Boards, August, 2000.
8. Barnett S.T. Assessing Clinical Quality Assurance Units. Applied Clinical Trials, 1997, Vol. 6, №6.
9. 4th Annual Conference Clinical Trial Audits & Inspections, Berlin, 2001.
10. Irvine K., Hightower B. Improving Clinical Trial Audits. Applied Clinical Trials, 1997, Vol. 6, №7.
11. Gnanasanthi A., Masih K. Identifying and dealing with protocol deviations // GCP Journal, 1997, Vol. 4, №4.
12. Brock P. Suspected Fraud in Clinical research: Handling the Problem // GCP Journal, 1994, Vol. 1, №3.
13. Wells F. The Importance of GCP in the Prevention and Detection of Fraud // GCP Journal, 1994, Vol. 1, №3.
14. Hutchinson D. How to Minimise the Collection of Unreliable data in Clinical Trials // GCP Journal, 1994, Vol. 1, №3.
15. Senerchia C., Renaud B., Bleicher P. Data Trend Analysis. Detecting Fraud in Clinical Trials. Applied Clinical Trials, May, 2001.
16. Алиева Н.Г. Инициативный отчет о побочных реакциях лекарственных средств // Вестник РГМУ. 2001, №3 (18). С. 27-30.
17. Асецкая И.Л. Изыскание и разработка новых лекарственных средств // Вестник РГМУ. 2001, №3 (18). С. 4-11.
18. Зубков В.В. Неблагоприятные реакции лекарственных средств // Качественная клиническая практика. 2001, №1. С. 52-60.
19. Леонова М.В., Асецкая И.Л. Разработка Протокола и индивидуальной регистрационной карты исследования // Качественная клиническая практика. 2001, №2. С. 14-17.
20. Малышева Е.А., Мохов О.И. Информированное согласие в клинических испытаниях лекарственных средств // Качественная клиническая практика. 2002, №1. С. 6-13.
21. Мохов О.И. Объективизация достоверности при планировании и оценке результатов клинических исследований // Качественная клиническая практика. 2001, №2. С. 19-25.
22. Мохов О.И., Белоусов Д.Ю. Методология планирования клинических исследований // Качественная клиническая практика. 2001, №1. С. 8-20.
23. Мохов О.И., Яковлев С.В., Белоусов Ю.Б., Фомина И.П., Буданов С.В., Деревянко И.И. Руководство по клиническим испытаниям III-IV фаз современных фторхинолонов. М.: Растерс, 1998.
24. Отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ» (утверждено Минздравом России от 29 декабря 1998 г.).
25. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / Под ред. Ю.Б. Белоусова. М., 2000.
26. Сообщения о неблагоприятных реакциях: Что и как сообщать. Безопасность лекарств // Экспресс-информация. Бюллетень, 1998, №1.
27. Сторожаков Г.И., Зубков В.В., Белоусов Д.Ю., Малышева Е.А. Создание и деятельность этических комитетов // Вестник РГМУ. 2001, №3 (18). С. 18-22.

Есть ли будущее у рандомизированных исследований в сердечно-сосудистой хирургии в РФ?

Л.А. Бокерия, И.Н. Ступаков, И.В. Самородская
НЦССХ им А.Н. Бакулева РАМН

Именно под таким лозунгом по инициативе директора академика Л.А. Бокерия была организована секция «Рандомизированные исследования в сердечно-сосудистой хирургии» в мае 2002 г. в рамках VI Ежегодной сессии НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Участники секционного заседания констатировали, что сегодня в России научно-исследовательские институты или клинические службы практически не проводят собственные рандомизированные исследования (РИ).

Большинство исследований выполняется по заявкам фирм-изготовителей лекарственных препаратов и медицинской техники, а результаты исследований в итоге являются их полной собственностью. Такая ситуация способствует низкому качеству отечественных исследований по оценке эффективности лечения и использованию в здравоохранении преимущественно результатов зарубежных исследований. Рандомизированные исследования в кардиохирургии можно разделить на три подгруппы:

1. Сравнение эффективности лекарственных препаратов, применяемых во время операции и в период послеоперационного ведения больных.
2. Сравнение эффективности медицинских приборов и приспособлений.
3. Сравнение медицинских технологий (например, медикаментозного лечения аритмий и их хирургической коррекции).

Несмотря на то, что сегодня РИ считают во всем мире «золотым стандартом» качества исследований или доказательности полученных результатов, их проведение связано с достаточно широким кругом проблем. До сих пор не все в медицинском сообществе четко знают, когда и с какой целью необходимо проведение именно РИ, в чем их преимущества и недостатки.

РИ, как и любой вид клинических исследований, имеет свои преимущества, но в то же время они не дают ответы на все клинические вопросы. Остановимся на некоторых основных характеристиках РИ. Это один из множества видов клинических исследований, особая разновидность контролируемых исследований. В **контролируемых** нерандомизированных исследованиях разделение больных на группы осуществляется по усмотрению исследователя. Под словом «**контролируемые**» подразумевается, что при организации испытаний учтено (находится под контролем) действие факторов,

способных повлиять на результат исследования. Методика контролируемых исследований предполагает сравнение двух или более видов лечения в однородных по своим основным прогностическим характеристикам на момент начала лечения группах больных. Эффект оцениваемого вмешательства считают статистически доказанным только при соблюдении требований метода сравнения — сопоставлять результаты различных видов лечения в группах больных, идентичных по тем признакам, которые могут влиять на исход заболевания.

Конечно, никому не придет в голову организовать контролируемые или рандомизированные исследования для сравнения клинических исходов (например, по частоте реимплантаций электрокардиостимуляторов (ЭКС)) импортных и отечественных ЭКС, потому что благодаря адекватно созданной Центром хирургической и интервенционной аритмологии Минздрава РФ базе данных, не возникает вопрос: «Какой из ЭКС лучше?». В 90% случаев реимплантацию выполняли после установки пациенту отечественного ЭКС.

В то же время при отсутствии четко документированных различий по результатам, но значительном различии в стоимости (например, по выпускаемым видам отечественных ЭКС или клапанных протезов), целесообразность выполнения методологически корректных исследований достаточно высока.

Термин «gandom» (англ.) означает «сделанный или выбранный наугад, беспорядочный». Однако в научных исследованиях по сравнению эффективности разных видов лечения термин «gandom» обозначает именно случайность, а не беспорядочность. При беспорядочном, «лжеслучайном» выборе (разделении) испытуемых процесс невозможно описать с помощью формул, например при разделении больных на группы по номеру истории болезни, страхового полиса или дате рождения. В РИ вид лечения конкретному больному определяют

путем использования математического закона случайных чисел (с помощью компьютера или конверта) после того, как этот пациент включен в испытание.

Существует несколько методов рандомизации, обеспечивающих корректность формирования групп сравнения: последовательных номеров, метод адаптивной, блоковой рандомизации и т.д. Рандомизированные исследования делятся на открытые, слепые, двойные слепые и тройные слепые. Таким образом, сама процедура выбора метода и проведения рандомизации — сложный процесс. Поэтому планирование таких сложных исследований предпочтительно выполнять совместно со специалистом по биомедицинской статистике. Статистик участвует в организации исследования, сборе информации, распределении больных на группы, в рандомизированных исследованиях определяет метод лечения для пациента, выбор метода анализа и интерпретации полученных данных.

Проведение РИ в области сердечно-сосудистой хирургии — инновационная технология, требующая четкой работы всего процесса. РИ — это всегда проспективные исследования. Они могут быть одно- или многоцентровые, но в них всегда сравнивают два типа лечебных вмешательств (или плацебо). РИ не лишены недостатков. Одна из серьезных проблем — сложность отбора больных. Обычно в исследования, какими бы крупными они не были, можно включить только 4–8% больных из всей популяции с данным заболеванием. Это приводит к ограничениям в экстраполяции результатов на популяцию. Таким образом, доказанные в исследовании результаты можно распространять только на больных, идентичных по своим характеристикам тем, которые включены в рандомизированные исследования. РИ всегда влекут за собой психологическое неприятие (как со стороны врача, так и со стороны пациента) выбора метода лечения случайным образом. Кроме того, РИ связаны с временными и финансовыми затратами. Например, на составление одного протокола исследования может потребоваться от 6 до 12 мес. Финансирование необходимо для привлечения к работе специалистов-статистиков, постоянного обеспечения возможности использовать метод лечения, определенный во время процедуры рандомизации. Например, при сравнении двух клапанных протезов в наличии постоянно должны быть оба этих вида и тех размеров, которые указаны в протоколе исследования. Кроме того, фирмы-производители лекарственных препаратов могут оплачивать врачу «отбор» больных для исследования и корректное заполнение индивидуальной регистрационной карты.

Выводы, полученные в РИ, зависят от способа анализа полученных результатов: сам принцип РИ не исключает возможности статистических манипуляций с

полученными результатами. Результаты отдельных РИ могут значительно различаться, что зависит как от корректности методологии планирования и статистического анализа результатов, так и особенностей исследуемой популяции и технологии лечебно-диагностического процесса.

В процессе обсуждения вопроса о возможности и целесообразности проведения РИ в сердечно-сосудистой хирургии участники секции пришли к согласованному мнению о том, что необходимо для организации РИ:

1. Четкая ориентация на конечный результат, что выражается в четком формулировании цели исследования. Какие методы лечения врачи-исследователи хотят сравнить, чтобы доказать какой из методов лечения лучше и по каким критериям.
2. Финансирование необходимо для материально-технологического оснащения исследования, обеспечивающего доказанность полученных результатов.
3. Обучение врачей-исследователей технологии проведения РИ для четкой организации всего технологического процесса. Планирование исследования в соответствии с принципами GCP — утверждение протокола Ученым советом и Этическим комитетом — отбор больных в соответствии с критериями протокола — выбор метода лечения с помощью процедуры рандомизации — страхование пациента на случай возникновения нежелательных явлений — обеспечение возможности использовать метод лечения, определенный во время процедуры рандомизации, — корректное заполнение врачом-исследователем индивидуальной регистрационной карты — статистическая обработка данных независимым специалистом-статистиком — анализ полученных результатов.

Abstract

The randomized controlled trial is one of the simplest and most powerful tools to measure and compare the outcomes of two or more clinical interventions. One intervention is regarded as the standard of comparison or control. Participants receive the interventions in random order to ensure similarity of characteristics at the start of the comparison. Randomization itself can be achieved through a variety of procedures; moreover the order in which measurements are obtained can also be randomized. The realization of randomized controlled trial in cardiac surgeries requires precise work of all process. One of the serious problems is difficulty of patient selection. Usually in most researches, it is possible to include only 4–8% of patients from whole population with concrete disease. It leads to limitation for results extrapolation regarding whole population. Thus, the results, proved in research, can be distributed only to the patients identical on the characteristics which were included in trials. In other words the randomized controlled trial cannot answer all the questions of clinical practice.

Многоцентровое исследование эффективности препарата комбинированной терапии Серетид Мультидиск у пациентов со среднетяжелой бронхиальной астмой

И.В. Смоленов¹, Л.М. Огородова², А.П. Ребров⁴, А.А. Панин³, О.С. Кобякова², Ю.В. Пономарева¹,
Ю.А. Стреж⁵, У.В. Иванова², Н.А. Кароли⁴, Н.Г. Машикова⁶

¹ Волгоградская государственная медицинская академия

² Сибирский государственный медицинский университет

³ Смоленская государственная медицинская академия

⁴ Саратовский государственный медицинский университет

⁵ Томская областная клиническая больница

⁶ Ангарский Астма-центр

В современных руководствах по диагностике и лечению бронхиальной астмы (БА) предлагаются два фармакотерапевтических подхода в ведении пациентов - *step up* и *step down* [1]. Первый из них (*step up*) подразумевает назначение низких доз ингаляционных кортикостероидов (ИКС) в качестве стартовой терапии. В случае недостаточной эффективности этого подхода рекомендуется увеличение дозы стероидов или назначение комбинированной терапии - «ступень вверх». Подход *step down* заключается в назначении заведомо эффективных доз препаратов (обычно средних или высоких доз ИКС или их комбинации с бронхорасширяющими средствами), которые обеспечивают достижение быстрого контроля над симптомами БА, а затем - последовательное сокращение объема противовоспалительной терапии - «ступень вниз». В настоящее время в многочисленных клинических исследованиях показано неоспоримое преимущество подхода «*step down*» с позиции максимально быстрого подавления воспаления и снижения уровня бронхиальной гиперреактивности у больных БА [2, 3, 4].

В последние 5-10 лет все большее признание среди специалистов, ориентированных на поиск новых подходов в лечении больных БА, приобретает комбинированная терапия. Концепция комбинированной терапии заключается в превосходстве пролонгированных β_2 -агонистов, обладающих аддитивным эффектом, перед используемыми в удвоенной дозе ИКС в случае отсутствия контроля над симптомами БА на низких и средних дозах ИКС [5, 6, 7, 8]. Однако комбинация ИКС и пролонгированных β_2 -агонистов является лишь одним из возможных вариантов комбинированной терапии. Существуют и другие способы усиления базисной терапии, в частности с применением теофиллинов и антилейкотриеновых препаратов.

В настоящее время на фармацевтическом рынке появились препараты комбинированной терапии, сочетающие ИКС и пролонгированные β_2 -агонисты в одном ингаляторе. Первым препаратом комбинированной терапии является Серетид Мультидиск (GlaxoSmithKline). Данный препарат, наряду с высокой клинической эффективностью, позволяет повысить комплаентность пациента (удобный режим дозирования, привлекательный дизайн), что связано с новой системой доставки лекарственного вещества.

Цель настоящего исследования - комплексная оценка эффективности комбинированной терапии препаратом Серетид Мультидиск у пациентов с БА средней степени тяжести.

Дизайн и методы исследования

Открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое «ADULT-STEP» (Волгоград, Саратов, Смоленск, Томск) исследование в параллельных груп-

пах проведено согласно требованиям GCP. Координация проекта осуществлялась Волгоградской медицинской академией, где располагалась Центральная лаборатория. Координатором исследования поддерживалась двухсторонняя электронная связь с другими участниками программы, что позволяло в течение 24 ч решать все вопросы, возникающие в ходе проведения проекта.

В исследование были включены 65 пациентов, соответствующие следующим критериям:

- амбулаторные пациенты в возрасте от 16 до 60 лет;
- диагноз БА ранее был подтвержден данными инструментального исследования (снижение $ОФВ_1$ менее 80% должного, обратимость обструкции при проведении пробы с короткодействующим β_2 -агонистом более 15%, суточная лабильность бронхов свыше 20%);
- пациенты, умеющие правильно пользоваться ингалятором, пикфлоуметром, способные адекватно оценивать свое состояние;
- больные со среднетяжелым течением заболевания, согласно требованиям программы GINA.

Критериями исключения служили: наличие других хронических легочных и сердечно-сосудистых заболеваний, респираторных инфекций, а также терапия системными и ингаляционными кортикостероидами в течение трех недель, предшествующих включению в исследование.

Фармакотерапевтические режимы

Методом рандомизации пациенты разделялись на две группы в зависимости от фармакотерапевтического режима:

- группа 1 - подход step up: пациенты, получавшие флутиказона пропионат (ФП) 500 мкг/сут в течение всего периода лечения — 32 чел.;
- группа 2 - подход step down: пациенты, получавшие Серетид Мультидиск 250/50 мкг по 1 ингаляции 2 раза в день (1-й — 3-й мес. терапии, а затем ФП 500 мкг/сут - 4-й-5-й мес.) — 33 чел.

Согласно дизайну настоящего исследования, пациенты из группы 1, не достигшие критериев «хорошо контролируемой астмы» в течение 8 нед. терапии, переводились в группу 1А, где им назначался объем терапии, соответствующий подходу «step down».

В случае развития обострения использовалась следующая тактика:

- увеличение суточной дозы короткодействующих β_2 -агонистов;
- увеличение объема противовоспалительной терапии, сопровождающееся в группе 1 исключением из данной группы и переводом в группу 1А; в группах 2 и 1А — исключением больного из программы с возможным назначением системных кортикостероидов и/или другой, по мнению исследователя, терапии.

Исследование «ADULT- STEP» состояло из двух этапов (табл. 1).

Подготовительный этап — терапия «run-in», продолжительностью 2 нед., в течение которых больной не получал препараты базисной терапии БА (ИКС, мембраностабилизирующие препараты, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, пролонгированные β_2 -агони-

сты). Во время проведения этого этапа предполагалось оценить исходную тяжесть астмы и подтвердить соответствие критериям включения.

Второй этап — собственно назначение активной терапии: step up и step down.

Общая продолжительность проекта — 5,5 мес.

Критерии оценки

Перед назначением активной терапии, а также ежемесячно, проводилась оценка эффективности терапии, включающая:

1) определение выраженности клинических проявлений БА за предшествующие 4 нед. (число дневных и ночных симптомов, количество дней без симптомов, кратность применения β_2 -агонистов короткого действия) с помощью стандартного дневника самонаблюдения;

2) проведение пикфлоуметрии с определением среднесуточных показателей ПСВ и суточной лабильности бронхов (СЛБ);

3) исследование функции внешнего дыхания: спирометрия, кривая «поток — объем» по стандартной методике (Master lab Pro «Erich Jaeger»);

4) проведение пробы с физической нагрузкой по стандартной методике [9];

5) анализ уровня контроля над симптомами БА по критериям E. Bateman «хорошо контролируемая астма» (табл. 2) [10].

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета «Statistica for Windows 5,0». Данные представлены в виде $\bar{X} \pm SE$, где $\bar{X}$ — среднееарифметическое, SE — ошибка среднего. Для оценки различия средних в попарно несвязанных выборках применяли U — критерий Манна-Уитни, в связанных — критерий Вилкоксона. Степень тесноты связи между признаками оценивали, вычисляя коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Значения $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые.

Результаты и обсуждение

Исходная характеристика пациентов

В проекте «ADULT- STEP» принимали участие 65 пациентов: 20 мужчин и 45 женщин. Средний возраст пациентов в анализируемых группах составил $36,2 \pm 1,9$ лет (от 16 до 50 лет); стаж болезни — $10,2 \pm 1,4$ года; число обострений — $1,3 \pm 0,14$ в год. В результате наблюдения пациентов в течение 4 нед., предшествующих включению в программу, установлены следующие характеристики течения БА: частота дневных симптомов — $2,34 \pm 0,15$; ночных — $2,03 \pm 0,15$; уровень $ОФВ_1$ — $70,9 \pm 2,8\%$; наличие постнагрузочного бронхоспазма (ПНБ) зарегистрировано у 87,5% пациентов. Таким образом, обе группы пациентов были сопоставимы по клинико-анамнестическим параметрам, что позволило избе-

Блок-схема исследования "ADULT-STEP"

Процедуры	Этап I – RUN-IN		Этап II – проведение сравнительных курсов терапии				
	Визит 0-скрининг, начальное обследование, терапия	Визит 1-начало терапии в соответствии с результатами рандомизации (В0+1-28дн. *)	Визит 2 (В ₁ +1 мес. ±7 дн.)	Визит 3 (В ₁ +2 мес. ±7 дн.)	Визит 4 (В ₁ +3 мес. ±7 дн.)	Визит 5 (В ₁ +4 мес. ±7 дн.)	Визит 6-окончательная оценка эффективности терапии (В ₁ +5 мес. ±7дн.)
Информированное согласие	X						
Включение/исключение	X		X	X	X	X	X
Демографические данные	X						
Оценка ФВД**	X	X	X	X	X	X	X
Выдача стандартного дневника самоконтроля	X	X	X	X	X	X	X
Оценка выраженности клинико-функциональных показателей***	X	X	X	X	X	X	X
Бронхопровокационная проба с физической нагрузкой	X	X	X	X	X	X	X
Анализ уровня контроля над симптомами БА (E.Bateman)			X	X	X	X	X
Сопутствующая терапия	X	X	X	X	X	X	X
Выдача лекарственных средств		X	X	X	X	X	
Испытание лекарственных средств			X	X	X	X	X
Проверка соблюдения порядка приема лекарств	X	X	X	X	X	X	X
Сбор лекарств			X	X	X	X	X
Выводы для испытуемого							X

Примечание:

- * - в случае, если к моменту Визита 0 имеются данные о динамике симптомов и показателях пикфлоуметрии, согласно стандартному для данной программы дневнику самоконтроля за последние 4 нед., то временной интервал между Визитами 0 и 1 может быть минимальным;
- ** - ФВД- функция внешнего дыхания;
- *** - дневные, ночные симптомы, потребность в бронхолитиках, показатели пикфлоуметрии.

жать систематической ошибки при анализе результатов лечения.

Динамика клинико-функциональных показателей у пациентов, получавших Серетид Мультидиск, — подход step down

Статистически значимая положительная динамика со стороны дневных, ночных симптомов БА, частоты применения β_2 -агонистов короткого действия, среднесуточных значений ПСВ, суточной лабильности бронхов, количества бессимптомных дней была отмечена у пациентов группы 2 (step down) уже через 4 нед. терапии (рис.1, а-д). Указанная тенденция сохранялась до окончания настоящего исследования. В этой группе зарегистрирован прирост уровня ОФВ₁ на 20% от исходного значения уже на 4-й нед. наблюдения. К моменту окончания программы величина ОФВ₁ составила $96,67 \pm 2,6\%$ (рис.1, е). Сходная ситуация отмечалась

и в отношении ПНБ. Так, после 4 нед. терапии положительная проба с физической нагрузкой зарегистрирована только у 15% больных, получавших Серетид Мультидиск. На этапе завершения исследования ПНБ отсутствовал у всех пациентов этой группы (рис. 1, ж).

На различных этапах исследования из данной группы были исключены 10 больных (30,3%), которым не удалось достичь критериев «хорошо контролируемой астмы». При этом поводом для исключения из проекта являлось несоответствие хотя бы 1 из 7 критериев E. Bateman.

В соответствии с данными критериями проведен анализ причин исключения пациентов данной группы из исследования (табл. 3).

Наибольшее количество больных выбыли в связи с несоответствием критериям E. Bateman по шкале дневных и ночных симптомов, а также потребности в β_2 -аго-

Таблица 2

Критерии «хорошо контролируемой астмы» по E. Bateman

Критерии контроля	Значения контроля
Дневные симптомы	Минимальное число (средняя оценка по шкале дневных симптомов за предшествующий месяц < 1)
Ночные симптомы	Полностью отсутствуют (средняя оценка по шкале ночных симптомов за предшествующий месяц < 0,05)
Переносимость физических нагрузок	Нормальная (отрицательная проба с физической нагрузкой)
Использование бронхолитиков «по требованию»	< 2 доз/сут (в среднем за предыдущий месяц)
Обращения за неотложной помощью	Отсутствовали в течение последнего месяца (госпитализации, вызовы СМП, увеличение объема противовоспалительной терапии не проводилось)
Суточная лабильность бронхов	< 20% (среднее значение за предыдущий месяц)
ПСВ среднесуточные значения	> 80% (в среднем за предыдущий месяц)
Побочные эффекты от проводимой терапии	Отсутствовали

нистах. Наиболее редкими причинами исключения были нежелательные лекарственные явления (НЛЯ) на фоне проводимой терапии, наличие эпизодов обращения за неотложной помощью.

Динамика клинико-функциональных показателей у пациентов, получавших флутиказона пропионат — подход step up

Динамика дневных, ночных симптомов БА, потребности в бронхолитиках, среднесуточных значений ПСВ, суточной лабильности бронхов, количества бессимптомных дней у пациентов группы 1 в процессе проведения исследования была в целом положительной. Однако темпы редукции клинико-функциональных показателей значительно отставали от таковых у пациентов, получавших Серетид Мультидиск. Кроме того, на 4-й нед. терапии положительная проба с физической нагрузкой была зарегистрирована у 56,25% пациентов, получавших ФП, и по окончании исследования ПНБ сохранялся у 10% больных (рис. 1).

Необходимо отметить, что у большинства представителей группы 1 (71,88%) не удалось достичь контроля над симптомами БА, что повлекло их исключение из исследования. При этом наиболее частым основа-

нием для выбывания пациентов этой группы вновь оказались клинические симптомы (дневные, ночные эпизоды, использование β_2 -агонистов). Основная причина исключения — несоответствие стандартам «хорошо контролируемой астмы» по шкале ночных симптомов (табл. 3).

Обострения

Обострения в процессе проведения настоящего исследования наблюдались во всех группах. Однако число их в значительной степени зависело от режима терапии. Так, у пациентов, получавших Серетид Мультидиск, зафиксирован один случай обострения, тогда как у больных, получавших ФП, три случая обострения заболевания.

Анализ уровня контроля над симптомами болезни у пациентов со среднетяжелой БА

Изучаемые режимы стартовой терапии step up и step down у пациентов, страдающих среднетяжелой БА, в целом способствуют положительной динамике клинико-функциональных показателей, характеризующих тяжесть заболевания. Однако выбор фармакотерапевтического подхода имеет важное значение в достижении контроля над симптомами БА (рис. 2). Так, среди

Причины исключения пациентов из исследования

Таблица 3

Стандартное значение	Критерии	Группы		
		1*	2**	1A***
Шкала дневных симптомов	< 1	13/23	5/10	5/11
Шкала ночных симптомов	< 0,05	18/23	8/10	8/11
Переносимость физических нагрузок	Нормальная	6/23	1/10	0/11
Использование бронхолитиков «по требованию»	< 2 доз/сут	9/23	5/10	4/11
Обращения за неотложной помощью	Отсутствовали	3/23	1/10	2/11
Суточная лабильность бронхов	< 20%	2/23	1/10	0/11
ПСВ (среднесуточные значения)	> 80%	2/23	3/10	1/11
Побочные эффекты от проводимой терапии	Отсутствовали	2/23	1/10	0/11

Примечание.

* - Всего в группе 1 за весь период исследования исключено 23 человека.

** - Всего в группе 2 за весь период исследования исключено 10 человек.

*** - Всего в группе 1A за весь период исследования исключено 11 человек.

Рис. 1а. Динамика дневных симптомов

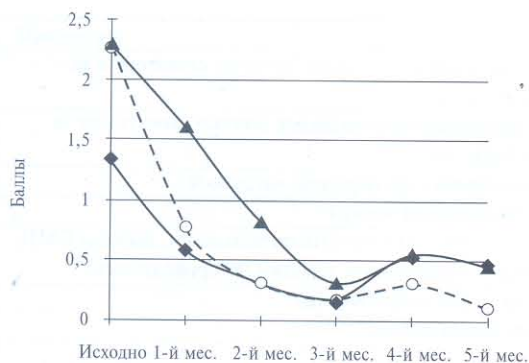


Рис. 1б. Динамика ночных симптомов

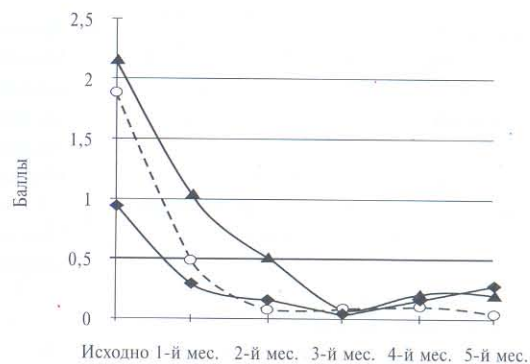


Рис. 1в. Динамика применения β_2 -агонистов

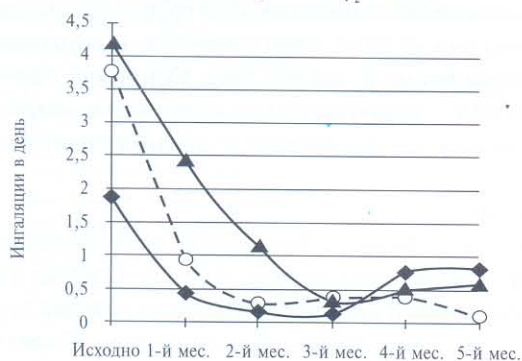


Рис. 1г. Динамика дней без симптомов

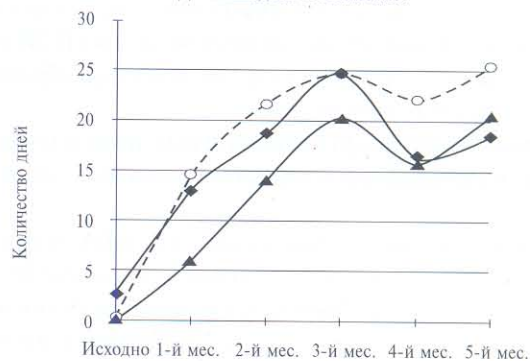


Рис. 1д. Динамика суточной лабильности бронхов

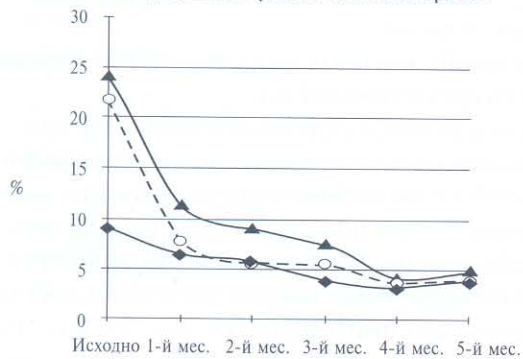


Рис. 1е. Уровень ОФВ₁

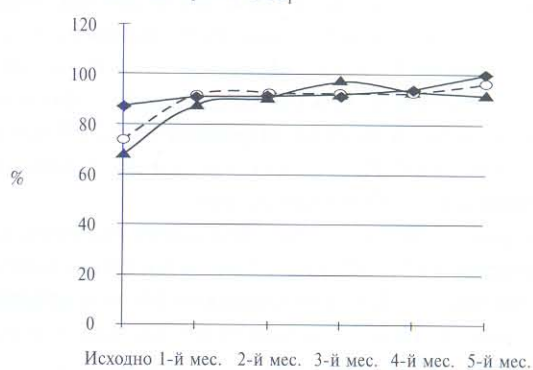
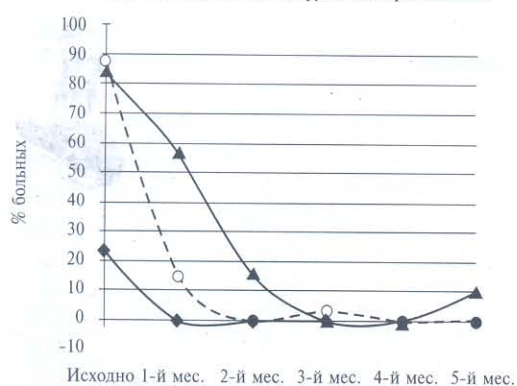


Рис. 1ж. Наличие построголозного бронхоспазма



Примечание:

- ▲— группа 1 (фликсотид 500 мкг/сут.) -1
- группа 2 (серетид 500 мкг/сут.) -2
- ◆— группа 1А (фликсотид-серетид) -3

Рис. 1. Сравнительная динамика клинко-функциональных показателей у пациентов, получавших Серетид-Мультидиск (500/100 мкг/сут.) и флютиказона пропионат в дозе 500 мкг/сут.

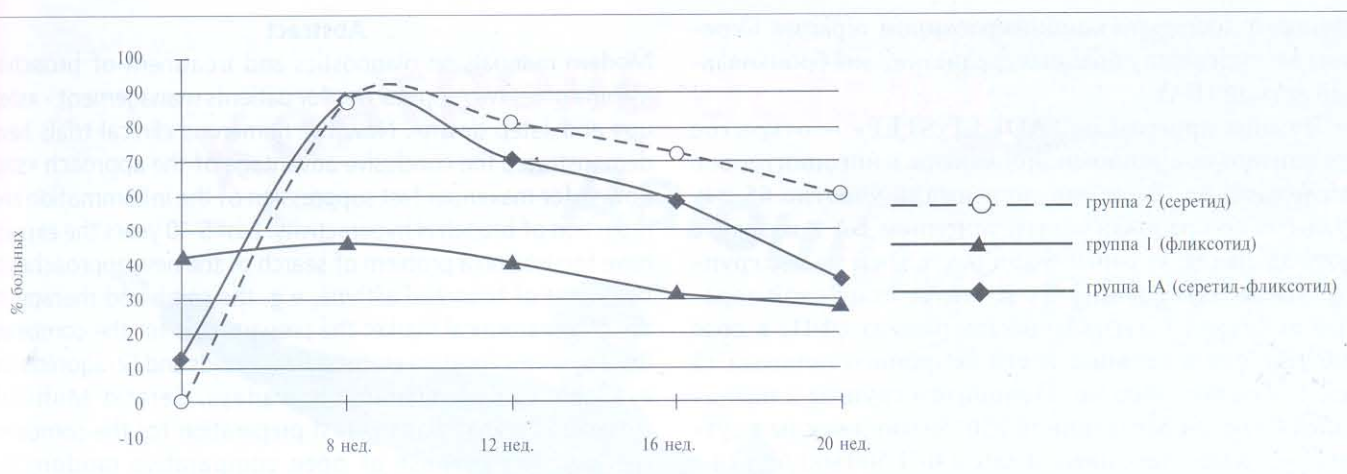


Рис. 2. Число пациентов, достигших критериев «хорошо контролируемой астмы» по E. Bateman на разных этапах терапии

пациентов, получавших терапию в режиме step down, к моменту завершения исследования критериев «хорошо контролируемой астмы» достигли 69,7%. В группе больных, использующих подход step up, соответствие указанным критериям контроля над симптомами болезни продемонстрировали лишь 28,12% пациентов.

Следовательно, подход step down с использованием препарата Серетид Мультидиск демонстрирует превосходящую клинико-функциональную эффективность у пациентов, страдающих среднетяжелой БА. Дополнительным подтверждением служит тот факт, что при переводе больных с ФП на комбинированную терапию Серетидом Мультидиском (группа 1А) уже через 4 нед. терапии удалось достичь статистически значимой динамики изучаемых клинико-функциональных показателей, а также эффективного устранения ПНБ (рис. 1, а-ж).

При анализе уровня контроля над симптомами БА обращает внимание, что независимо от назначения режима терапии максимальное число пациентов достигает критериев «хорошо контролируемой астмы» на этапе 8 нед: 87,9% участников группы 2 и 46,9% — представителей группы 1, а в дальнейшем отмечается некоторое снижение данного показателя (рис. 2). Вероятно, продолжительность стартовой терапии, которая составила 2 мес., была недостаточной для обеспечения эффективного поддерживающего лечения, и степ (пересмотр объема терапии) в группе больных среднетяжелой БА должен осуществляться в более поздние сроки [8, 11, 12].

Безопасность

Безопасность изучаемых режимов терапии оценивалась путем регистрации нежелательных лекарственных явлений методом открытого стандартизованного опроса. НЛЯ зафиксированы на фоне всех изучаемых фармакотерапевтических режимов, в частности при применении ФП — 2 случая, а у больных, получавших

Серетид Мультидиск — 1 эпизод НЛЯ. При этом следует отметить, что в ходе настоящего исследования не было зарегистрировано серьезных НЛЯ, а также тяжелых реакций, повлекших за собой исключение пациента из программы.

Выводы:

1. Подход step down с применением Серетид Мультидиска в качестве стартовой терапии у больных среднетяжелой БА демонстрирует превосходящую клиническую эффективность по сравнению с подходом step up.

2. У большинства больных среднетяжелой БА (69,7%) возможно достижение критериев «хорошо контролируемой астмы» E. Bateman по окончании 20-недельного курса комбинированной терапии препаратом Серетид Мультидиск.

РЕЗЮМЕ

В современных руководствах по диагностике и лечению бронхиальной астмы (БА) предлагаются два фармакотерапевтических подхода в ведении пациентов — step up и step down. В настоящее время в многочисленных клинических исследованиях показано неоспоримое преимущество подхода step down для максимально быстрого подавления воспаления при БА и снижения уровня бронхиальной гиперреактивности.

В последние 5-10 лет все большее признание среди специалистов, ориентированных на проблему поиска новых подходов в лечении больных БА, приобретает комбинированная терапия. В настоящее время на фармацевтическом рынке появились препараты комбинированной терапии, сочетающие ИКС и пролонгированные β_2 -агонисты в одном ингаляторе. Первым препаратом комбинированной терапии является Серетид Мультидиск (GlaxoSmithKline).

Цель настоящего исследования — изучение эффек-

тивности препарата комбинированной терапии Серетид Мультидиска у больных среднетяжелой бронхиальной астмой (БА).

Дизайн программы «ADULT-STEP» — открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое исследование. В работе принимали участие 65 пациентов со среднетяжелым течением БА в возрасте от 16 до 50 лет, которые были разделены на две группы. Пациенты группы 1 в качестве стартовой терапии получали флутиказона пропионат (ФП) в дозе 500 мкг/сут в течение всего лечебного периода (5 мес.) — подход step up. Пациентам группы 2 назначался Серетид Мультидиск 250/50 мкг дважды в сутки (1–3-й мес. терапии), а затем ФП 500 мкг/сут (4–5-й мес.) — подход step down. Конечными показателями эффективности терапии служили критерии «хорошо контролируемой астмы» по E. Bateman. Протокол исследования включал также оценку выраженности основных клинических симптомов бронхиальной астмы, показателей функции внешнего дыхания, тяжести постнагрузочного бронхоспазма.

В случае отсутствия контроля над симптомами БА по критериям E. Bateman на этапе 8 нед. терапии пациенты группы 2 исключались из исследования, а представители группы 1 переводились на терапию в режиме step down (группа 1А).

К моменту окончания исследования 69,7% пациентов из группы 2 и 28,1% представителей группы 1 достигли критериев «хорошо контролируемой астмы». Таким образом, применение подхода step down с использованием Серетид Мультидиска в качестве стартовой терапии у больных среднетяжелой бронхиальной астмой демонстрирует превосходящую клиническую эффективность по сравнению с подходом step up.

Abstract

Modern manuals on diagnostics and treatment of bronchial asthma offer two approaches for patients management - «step up» and «step down». Now the numerous clinical trials have demonstrated the conclusive advantage of the approach «step down» for maximum fast suppression of the inflammation and reduction of bronchial hyperactivity. Last 5-10 years the experts have focused on a problem of search of the new approaches in treatment of bronchial asthma, e.g. the combined therapy. In the pharmaceutical market the preparations for the combined therapy with inhalatory glucocorticosteroids and (2-agonists are available in one inhalator nowadays. Seretid Multidisk (GlaxoSmithKline) was the first preparation for the combined therapy. The purpose of open comparative randomized multicenter research was studying of efficiency of the combined therapy with Seretid-Multidisk in patients with bronchial asthma of middle severe grade. 65 patients aged from 16 to 50 with bronchial asthma of middle severe grade were divided into two groups. The patients of group 1 have received Fluticasone propionat (500 mcg p.d.) as starting therapy during all medical period (5 months) - approach «step up». To the patients of group 2 have received Seretid Multidisk 250/50 mcg b.i.d. (1t-3d month of therapy), and then Fluticasone propionat (500 mcg p.d.) (4-5th month) - approach «step down». The final parameters of efficiency of therapy were served with criteria «well controllable asthma» according E. Bateman. The protocol of research included also assessment of the basic asthmatic clinical symptoms, parameters of respiratory function and tests. To the moment of the ending of research 69,7% of the patients from group 2 and 28,1% of the representatives of group 1 have achieved criteria «well controllable asthma». Thus, the administration of the approach «step down» with use of Seretid-Multidisk as the starting therapy in patients with bronchial asthma of middle severe grade demonstrates superior clinical efficiency in comparison with the approach «step up».

ЛИТЕРАТУРА

1. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health pub no 97-4051. Bethesda, MD, 1997.
2. Петров В.И., Смоленов И.В., Аликова О.А. и др. Ступенчатая схема лечения бронхиальной астмы у детей: step up или step down? // Пульмонология, 2000, №2, с. 62-70.
3. Busse W.W., Nelson J., Wolfe J. Comparison of inhaled salmeterol and oral zafirlukast in patients with asthma // J Allergy Clin Immunol. —1999. 4. Greening A.P., Ind P.W., Northfield M. et al. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid // Lancet, 1994, vol. 344, p. 219. Vol. 103. —P. 1075.
5. Baraniuk J., Murray J.J., Nathan R.A. Fluticasone alone or in combination with salmeterol vs triamcinolone acetonide in asthma // Chest., 1999, vol. 116, p. 625.
6. Markham A., Adkins J.C. Inhaled salmeterol/fluticasone propionate combination. A pharmacoeconomic review of use in the management of asthma // Pharmacoeconomics, 2000, v. 18, p. 591.
7. Shewsbury S., Pyke S., Britton M. A meta-analysis of increasing inhaled steroid or adding salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA) // BMJ, 2000, v. 320, p. 1368.
8. Global Strategy for Asthma Management and Prevention web site: www.ginasthma.com.
9. Стандартизация легочных функциональных тестов. Доклад рабочей группы «Стандартизация тестов легочной функции». Официальный отчет Европейского респираторного общества. М.: Пульмонология, 1993.
10. Bateman E. D. Simplifying asthma treatment / ICC. Berlin, 1999.
11. Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И. и др. Global asthma control: возможно ли достижение целей терапии? (результаты исследования в группе больных среднетяжелой бронхиальной астмой) // Аллергология, 2001, №1. — С. 15-21.
12. Maeda Y., Akiyama K., Hayakawa T. et al. A new steroid therapy for difficult asthmatics - an induction and maintenance, two-step therapy // Alerugi, 1992, v. 41, №12, p. 1687-1693.

Динамика клинико-инструментальных показателей у больных ишемической болезнью сердца при применении препарата Оликард-40 ретард в условиях диагностического отделения

Н.Б. Амиров, О.В. Булашова, Л.А. Галимзянова, И.П. Кирилук

Диагностическое отделение Межрегионального клинико-диагностического центра, кафедра факультетской терапии Казанского государственного медицинского университета

Лечение стабильной стенокардии напряжения направлено на устранение дисбаланса между поступлением крови и кислорода к сердцу и его метаболическими потребностями путем улучшения кровоснабжения сердечной мышцы или уменьшения ее потребности в кислороде. В настоящее время для лечения стенокардии напряжения применяются несколько групп антиангинальных препаратов, которые предназначены для улучшения коронарного кровотока: β -блокаторы, антагонисты кальция, нитраты, активаторы калиевых каналов [1].

Несмотря на очень длительный период использования в кардиологии и появление новых эффективных антиангинальных средств, нитраты по-прежнему занимают прочную позицию в фармакотерапии ИБС. Многолетняя практика использования органических нитратов в лечении больных стенокардией создала новую проблему - снижение эффективности нитратов при их длительном непрерывном приеме [2, 3]. В связи с этим, в последнее время возрос интерес к пролонгированным средствам. Прием данных препаратов с 12- или 24-часовым перерывом позволяет избежать толерантности при длительной терапии и эффективно контролировать коронарный кровоток. Высокая биодоступность, благодаря которой при небольших дозах можно добиться хорошего эффекта, делает выбор препаратов, относящихся к изосорбид-5-мононитратов, более предпочтительным. К этой группе препаратов относятся «Моночинкве», «Эфокс Лонг», «Моно Мак», «Моно Сан», «Оликард ретард» и др. [7].

Цель исследования - изучение динамики клинико-инструментальных показателей у больных со стенокардией напряжения на фоне лечения Оликардом.

Материал и методы. В условиях диагностического отделения (ДО) Межрегионального клинико-диагностического центра (МКДЦ) г. Казани осуществляется интенсивная диагностика больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Больным ишемической болезнью сердца (ИБС) в течение до трех суток проводится диагностический поиск по алгоритму, адаптированному к условиям МКДЦ. Алгоритм обследования при ИБС включает ЭКГ, Эхо-КГ, суточное мониторирование ЭКГ, изучение липидного спектра, нагрузочные пробы (тредмил тест, велоэргометрия, 6-минутный тест). После установления диагноза стабильной стенокардии напряжения возникает необходимость в выборе тактики лечения. С целью подбора эффективной терапии нами проводится динамическое наблюдение за больными, получающими антиангинальные препараты различных групп. В группе больных, которым были назначены пролонгированные нитраты, нами выделена группа пациентов, которым был назначен препарат «Оликард-ретард». Препарат относится к изосорбид-

5-мононитратам длительного действия и предназначен для длительной терапии больных с ИБС с целью предупреждения и ослабления тяжести приступов стенокардии [4]. В последнее время появилось много сообщений об эффективности этого препарата [5, 6]. Целью исследования было изучение антиангинальной активности по клиническим показателям, влияние на толерантность к физической нагрузке и качество жизни пациентов, страдающих стенокардией напряжения.

Под наблюдением находился 31 больной ($n = 31$), средний возраст составлял 56 лет. Из них 12 женщин (средний возраст - 59 лет), 19 мужчин (средний возраст - 54 года). У всех больных отмечалась стенокардия напряжения клинически и инструментально подтвержденная: у 13 - II ФК (41,9%), у 18 - III ФК (58,1%). У 17 (54,8%) из них в анамнезе был документально и инструментально подтвержденный перенесенный инфаркт миокарда давностью от 1 до 12 лет. Артериальная гипертензия I-II степени была выявлена у 10 больных (32,3%). У 13 (41,9%) пациентов при суточном мониторировании ЭКГ обнаружена желудочковая экстрасистолия с частотой от 35 до 367 в час, у 3 (9,7%) были зарегистрированы эпизоды безболевой ишемии

миокарда. Клиническая характеристика обследованных больных приведена в табл. 1.

На время обследования в МКДЦ пролонгированные нитраты отменялись. Разрешалось использовать нитроглицерин при приступах стенокардии.

После обследования и установления диагноза ИБС препарат «Оликард-ретард» назначался в суточной дозе 40 мг 1 раз в день. Контрольные исследования больных проводились через 10 дней от начала приема препарата: контрольное обследование № 1 (КО №1) и через 20 дней: контрольное обследование № 2 (КО №2). Во время КО №1 проводилась оценка клинических показателей: количество приступов стенокардии за сутки, количество применяемого нитроглицерина (НГ). Оценка качества жизни проводилась по результатам адаптированного опросника на основе Сизтловского. Из него было выбрано 8 вопросов для оценки физической активности пациентов и определения толерантности к нагрузке. Активность оценивалась в баллах (от 0 до 4). Максимальное количество баллов (32) свидетельствовало о выраженном снижении толерантности к нагрузке, а минимальное (0) - об отсутствии каких-либо ограничений в физической активности. Положительным считалось уменьшение баллов в ходе лечения.

После приема препарата в течение 20 дней проводилось инструментальное обследование больных в динамике с назначением нагрузочных проб (тредмил тест, 6-минутный тест ходьбы). Нагрузочная проба подбиралась индивидуально в зависимости от функциональных возможностей пациентов. Тредмил-тест проводился на аппарате фирмы «Shiller». Сократительная способность миокарда оценивалась по значению фракции выброса (ФВ), которая определялась по результатам доплерэхокардиографии на аппарате Sonos 5500

Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных больных (n = 31)

Показатель	Число больных, %
СН II ФК	13 (41,9)
СН III ФК	18 (58,1)
Постинфарктный кардиосклероз	17 (54,89)
Артериальная гипертензия	10 (32,3)
Сахарный диабет II типа	3 (9,7)
Нарушения ритма	13 (41,9)
Безболевая ишемия миокарда (по данным суточного мониторирования ЭКГ)	3 (9,7)
ХСН I ФК	3 (9,7)
ХСН II ФК	18 (58,9)
ХСН III ФК	10 (32,3)
Принимали ранее нитраты	28 (90,3)
Нитроглицерин при болях	28 (90,3)
Нитросорбид перед нагрузкой	18 (58,1)
Пролонгированные нитраты («Моночинкве», «Нитромак», «Моносан»)	12 (38,7)
Плохая переносимость нитратов в анамнезе (переносимые головные боли)	10 (32,2)

фирмы «Philips». Больным, у которых при первичном обследовании выявлялись эпизоды безболевой ишемии, проводилось суточное мониторирование ЭКГ на аппарате «Shiller». В ходе наблюдения больные вели дневник, где отражались самочувствие, количество и время возникновения приступов стенокардии, количество принятых таблеток нитроглицерина, время приема «Оликарда», возникновение побочных эффектов после приема препарата. При обработке результатов использовались стандартные методы статистики (Excel 97). Для оценки достоверности использовали критерий Стьюдента для парных измерений и показатель достоверности p . Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Анализ динамики клинических проявлений ИБС показал, что на фоне приема препарата в течение 20 дней отмечается достоверное уменьшение количества приступов стенокардии за сутки - с $3,4 \pm 0,6$ до $0,44 \pm 0,4$ ($p < 0,05$), уменьшается потребность в приеме дополнительных таблеток нитроглицерина - с $2,9 \pm 1,1$ до $0,125 \pm 0,01$ таблеток за сутки ($p < 0,05$). Оценка качества жизни по приведенному опроснику показала увеличение физической активности, появление у больных на фоне лечения «Оликардом» возможности выполнять нагрузку, которая была ранее невыполнима (табл. 2).

Результаты нагрузочных проб, проведенные через 20 дней лечения «Оликардом», подтверждают субъективные указания больных о повышении переносимости физических нагрузок. Это выражалось в увеличении времени переносимой нагрузки (по результатам нагрузочной пробы на толерантность) с $5,3 \pm 1,5$ до $7,6 \pm 1,2$ мин. ($p < 0,05$) и тенденции к увеличению двойного произведения с $179,5 \pm 12,0$ до $220 \pm 43,7$. Отмечено увеличение количества пройденных метров при проведении 6-минутного теста ходьбы с $315 \pm 23,0$ до $406 \pm 42,3$ м ($p < 0,05$). ЭХО-КС, проведенная на фоне непрерывной терапии «Оликардом» выявила тенденцию к улучшению сократительной функции миокарда с повышением фракции выброса с $56,7 \pm 4,3$ до $59,2 \pm 4,0\%$. Тем больным, у которых при суточном мониторировании выявлялась безболевая ишемия миокарда ($n = 3$), проводилось повторное мониторирование. У двоих из них эти эпизоды на фоне лечения «Оликардом» не зарегистрированы.

Большинством больных ($n = 28$, 90%) препарат переносился хорошо. Отмечалась незначительная терпимая головная боль в первые 2–3 дня приема препарата, которая проходила в последующие дни и не требовала назначения анальгетиков или отмены препарата.

Трое пациентов (10%) отказались от приема препарата в связи с сильными головными болями, которые начались сразу после начала лечения и не прекращались в течение 5–6 дней. Этим больным препарат был отменен, хотя отмечалось ослабление тяжести и уменьшение количества приступов стенокардии. Сле-

Основные клинические и инструментальные показатели, контролируемые при приеме препарата «Оликард ретард» (n=31)

Показатели	До лечения	KON [№] 1	KON [№] 2	Норма	p1-2	p 2-3	p1-3
	1	2	3	4			
Количество приступов стенокардии в сутки	3,4±0,6	1,6±0,4	0,44±0,1	0	<0,01	<0,01	<0,01
Количество принятых таблеток нитроглицерина	2,9±0,3	0,69±0,1	0,125±0,01	0	<0,05	<0,05	<0,05
Качество жизни, баллы	23,7±4,4	20,7±4,1	18,5±3,5	0	<0,05	<0,05	<0,05
ФВ, %	56,7±4,3		59,2±6,0	> 55			>0,05
6 мт ходьбы, м	315±23,0		406±42,3	> 550			<0,05
ДП	179,5±12,0		220±43,7				>0,05
Время нагрузки, мин. (тредмил тест)	5,3±1,5		7,6±1,2				<0,05

дует отметить, что у этих же больных изначально имелись указания на плохую переносимость нитратов (нитросорбида, нитроглицерина). Другие больные, у которых ранее имелись указания на плохую переносимость нитратов, отметили лучшую переносимость «Олика́рда».

Заключение. Наблюдение и обследование в динамике больных, прошедших обследование в условиях диагностического отделения МКДЦ, которым был назначен «Оликард ретард» с целью предупреждения приступов стенокардии, показало, что препарат обладает хорошей антиангинальной активностью. Это выражается в уменьшении приступов стенокардии на 53% через 10 дней лечения и на 87% через 20 дней. В результате уменьшается потребность в дополнительном приеме нитроглицерина на 77% через 10 дней и на 95,7% через 20 дней. Уменьшение количества применяемого нитроглицерина в большей степени свидетельствует о том, что не все приступы стенокардии требуют дополнительного применения нитратов, т.е. уменьшаются тяжесть и выраженность приступов. Эти позитивные сдвиги в течении заболевания ведут к улучшению качества жизни. Субъективное улучшение самочувствия больных на фоне приема «Олика́рда» подтверждено результатами инструментальных исследований, что

проявляется увеличением толерантности к физической нагрузке по результатам нагрузочных проб. Отмеченная тенденция к улучшению систолической функции левого желудочка и увеличению двойного произведения по результатам нагрузочных проб требует дальнейшего изучения в динамике.

Abstract

Aim. To study dynamics of clinic-instrumental data in patients with angina pectoris treated by isosorbide-5-mononitrate (40mg). **Materials and methods.** 31 patients with class II-III angina pectoris. Patients were taken isosorbide-5-mononitrate (Olicard) 40mg p.d. to improve cardiovascular circulation. In 10 and 20 days of treatment clinical data assessment was preformed (the number of angina pectoris attacks, quantity of nitroglycerin intake). Life quality after questionnaire results in marks, there were instrumental examinations (stress testing, echocardiography with Doppler analysis) for definition of tolerance changing to physical activity, assessment of myocardial contractility after treatment isosorbide-5-mononitrate (Olicard). **Results:** Preparation has got good antianginal activity. In 10 days angina pectoris attacks decrease on 53% and in 20 days on 87%, decreasing requirements in extra nitroglycerin on 77% after 10 days and after 20 days on 95,7% increase of tolerance to physical activity by stress testing results.

ЛИТЕРАТУРА

- Окорков А.Н. Лечение болезней внутренних органов. 1997; т. 3, кн. 1, с. 62.
- Марцевич С.Ю. Проблемы неэффективности длительной терапии антиангинальными препаратами у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология, 1996; 3:27-34.
- Метелица В.И., Оганов Р.Г. Профилактическая фармакология в кардиологии. М.: Медицина; 1988, с. 144.
- Марцевич С.Ю., Метелица В.И., Сластикова И.Д. и др. Новый антиангинальный препарат изосорбид-5-монострат // Кардиология, 1999; 10: 44-46.
- Марцевич С.Ю. Применение изосорбид-5-монострата для лечения ишемической болезни сердца // Кардиология, 2000; 4: 87-89.
- Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М., Ушакова А.В. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, и возможности коррекции изосорбид-5-моностратом // Кардиология, 2001; 3: 29-32.
- Метелица В.И. Новое в лечении хронической ишемической болезни сердца. М.: Инсайт, 1999, с. 69.

Качество жизни пациентов с сахарным диабетом типа 2 на фоне комплексной сахароснижающей терапии с использованием глимепирида (Амарила)

И.Ю. Демидова, А.К. Рагозин, Н.Г. Игнатова

Кафедра эндокринологии и диабетологии факультета усовершенствования врачей РГМУ,
Москва

Данные о влиянии интенсивной сахароснижающей терапии на качество жизни больных СД типа 2 спорны и требуют дальнейшего уточнения.

Цель исследования: оценить качество (КЖ) пациентов с СД типа 2 на фоне интенсивной комбинированной сахароснижающей терапии с использованием преимуществ одного из современных производных сульфонилмочевины, глимепирида.

Материалы и методы: Было отобрано 30 больных СД типа 2, имеющие уровень $HbA_{1c} \geq 7,0\%$, без тяжелых соматических заболеваний, находившиеся на любой сахароснижающей терапии, но не принимавшие до этого глимепирид, с высокой мотивацией и возможностью проведения регулярного самоконтроля углеводного обмена в домашних условиях. Оценивались уровень HbA_{1c} , ИМТ, массы тела до, через 2, 12 и 64 недели наблюдения. КЖ пациентов оценивалось при помощи русской версии вопросника EQ-5D в динамике.

Результаты: Закончили исследование 28 пациентов. Два пациента выбыли. Это были 12 мужчин и 16 женщин в возрасте от 29 до 74 ($57,61 \pm 10,46$). К концу периода наблюдения 23 пациента получали комбинацию глимепирида с метформином и 5 человек — глимепирид с изофановым инсулином. На фоне подобранной терапии практически 60% пациентов поддерживали уровень HbA_{1c} в течение года последующего наблюдения $< 7,0$. Средний уровень HbA_{1c} до включения в исследование, через 3 месяца и в конце периода наблюдения составил $9,16 \pm 1,86$, $7,56 \pm 1,61$ и $7,13 \pm 0,61\%$ соответственно. При оценке КЖ к концу исследования имела отчетливая тенденция к улучшению общего счета оцениваемой шкалы ($0,68 \pm 0,29$ vs $0,85 \pm 0,19$ [$p < 0,01$]). Была выявлена достоверная обратная зависимость между уровнем HbA_{1c} в течение всего исследования с данными термометра и показателями общего счета EQ-5D ($r_1 = -0,30$ [$p = 0,02$], $r_2 = -0,34$ [$p = 0,004$] соответственно).

Заключение: Мы выявили достоверное положительное влияние выбранной схемы комбинированной сахароснижающей терапии на КЖ пациентов с СД типа 2. Улучшение КЖ напрямую зависело от достижения улучшения и поддержания компенсации СД.

Введение. Сахарный диабет типа 2 (СД тип 2) является гетерогенным заболеванием, в основе патогенеза которого лежат как минимум три механизма, приводящие к гипергликемии: инсулинорезистентность, нарушенная секреция инсулина β -клетками островков Лангерганса и повышенная продукция глюкозы печенью. Хроническая гипергликемия приводит к развитию по-

здних сосудистых осложнений, которые определяют высокую смертность и раннюю инвалидизацию больных. СД типа 2 развивается в основном у лиц старшей возрастной группы, которые к этому времени часто имеют другие сопутствующие заболевания. Однако при наличии СД качество жизни (КЖ) пациентов в основном определяется течением и степенью компенсации

Критерии компенсации сахарного диабета типа 2

Показатели	Низкий риск	Риск макроангиопатии	Риск микроангиопатии
HbA_{1c} [%]	$< 6,5$	$> 6,5$	$> 7,5$
Глюкоза плазмы венозной крови			
Натощак [ммоль/л (мг%)]	$< 6,1$ (110)	$> 6,1$ (110)	$> 7,0$ (126)
Глюкоза цельной капиллярной крови (самоконтроль)			
Натощак [ммоль/л (мг%)]	$< 5,5$ (100)	$> 5,5$ (100)	$> 6,1$ (110)
После еды (пик) [ммоль/л (мг%)]	$< 7,5$ (135)	$> 7,5$ (135)	$> 9,0$ (160)

Таблица 1

этого заболевания. В настоящее время под термином КЖ подразумевается способность индивидуума функционировать в обществе соответственно своему социальному положению и получать удовлетворение от жизни. Определение КЖ широко используется при различных хронических заболеваниях, в частности для оценки проводимой фармакотерапии.

Результаты UKPDS (протокол 38) [1] показали, что снижение уровня HbA_{1c} , истинного критерия компенсации углеводного обмена всего с 7,9% до 7,0% уже позволило снизить риск развития всех поздних сосудистых осложнений СД типа 2 на 12%, острого инфаркта миокарда на 16%, микроангиопатий на 25%, но не избежать их полностью. Вероятнее всего подобный факт был связан с тем, что большинство пациентов получали сахароснижающую монотерапию, что препятствовало достижению истинных критериев компенсации СД типа 2 (табл. 1), которые реально снижают риск развития поздних осложнений. Достижение компенсации СД типа 2, а именно уровня $HbA_{1c} < 6,5\%$ возможно лишь у хорошо ориентированных в своем заболевании пациентов, проводящих самоконтроль, при использовании комбинированной сахароснижающей терапии, позволяющей воздействовать на все патогенетические механизмы развития гипергликемии [2, 3]. Такие повышенные требования к больным, несомненно, могут сказаться на их КЖ [4, 5]. В этой связи мы провели исследование, целью которого явилась оценка КЖ пациентов с СД типа 2 на фоне комплексной сахароснижающей терапии с использованием преимуществ [6, 7] глимепирида (Амарила).

Пациенты и методы. В исследование были включены взрослые пациенты с СД типа 2, обратившиеся в КДЦ ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова с целью пройти обучение в «Школе больного сахарным диабетом». Это были мужчины и женщины ($n=30$) в возрасте от 40 до 74 лет с СД 2 типа в фазе декомпенсации (уровень HbA_{1c} на момент включения $\geq 7,0\%$), без тяжелых соматических заболеваний, находившиеся на любой сахароснижающей терапии, но не принимавшие до этого Амарил, имеющие высокую мотивацию и возможность проведения регулярного самоконтроля углеводного обмена в домашних условиях, способные адекватно оценивать данные, полученные ими при самоконтроле.

Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании, и наблюдались амбулаторно в течение всего периода.

В исследование не включались пациенты, имеющие хотя бы одно из ниже перечисленных условий:

- беременные и кормящие женщины
- женщины репродуктивного возраста, не использующие адекватную контрацепцию.
- пациенты, имеющие:
 - прогрессирующие фатальные заболевания;
 - нестабильную стенокардию;
 - нарушения мозгового кровообращения в анамнезе;

- декомпенсированный тиреотоксикоз или гипотиреоз;
- гиперчувствительность к производным сульфонилмочевины, инсулину или лекарствам, схожим по химической структуре;

- пациенты, принимающие
 - глюкокортикоиды (кроме ингаляционного пути введения);
 - пропранолол;
- пациенты, злоупотребляющие лекарственными препаратами, страдающие наркоманией и алкоголизмом в анамнезе;
- юридическая недееспособность и/или другие обстоятельства (ментальные и т.д.), вызывающие неспособность пациента понимать характер, объем и возможные последствия исследования;
- пациенты, проявляющие отсутствие желания к сотрудничеству.

Дизайн исследования. Исследование длилось 15 месяцев и состояло из двух этапов. На первом этапе (длительностью 3 месяца), после обучения в «Школе больного сахарным диабетом» пациентам назначалась и подбиралась комбинированная сахароснижающая терапия: комбинация Амарила с Сиофором (метформин), либо при наличии противопоказаний к метформину - Амарила с Инсуманом Базаль (NPH). Далее после подписания дополнительного информированного согласия за пациентами было продолжено наблюдение в течение 1 года (2 этап).

Эффективность лечения оценивалась по уровню HbA_{1c} , фруктозамина, динамике массы тела. Обязательно регистрировались все нежелательные явления (НЯ), о которых пациенты сообщали при расспросе на запланированных и незапланированных визитах. НЯ определялись как любое нежелательное медицинское наблюдение во время лечения, включая любые интеркуррентные заболевания, не имеющие какого-либо отношения к исследуемому препарату и гипогликемии. Лабораторной оценкой безопасности служили креатинин, АСТ и АЛТ, гамма-ГТ сыворотки крови. Гипогликемией считалось ощущение пациентом симптомов, характерных для этого состояния: потливость, дрожь, чувство голода, слабость и/или уровень гликемии $< 3,5$ ммоль/л. Тяжесть каждого эпизода гипогликемии классифицировалась по стандартным критериям.

Пациенты вели дневник самоконтроля, где фиксировали уровни гликемии натощак, через 2 часа после завтрака (при необходимости после других приемов пищи) и в 3.00 часа, а также дозы вводимых препаратов, эпизоды гипогликемий и др.

Качество жизни пациентов оценивалось при помощи русской версии вопросника EQ-5D [8, 9], предоставленной компанией Авестис Фарма (табл. 2), на первом визите через 2, 12 и 64 недели после начала исследования.

EQ-5D представляет собой вопросник, состоящий из двух частей, который разработан группой EuroQoL и предназначен для оценки общего качества жизни, связанного со здоровьем, на основании следующих пяти параметров: мобильность, уход за собой, обычная активность, боль или дискомфорт и тревога или депрессия. По каждому разделу выделены три варианта ответов: отсутствие проблем, определенные проблемы и значительные проблемы. В целом с помощью этой описательной системы определяют 243 отличных друг от друга состояния здоровья. Ответы на первую часть EQ-5D могут быть представлены по отдельности для каждого раздела в виде профиля (профиль EQ-5D) или преобразованы во взвешенный индекс (индекс ED-5D) на основании популяционной шкалы предпочтений. Вторая часть EQ-5D представляет собой визуальную аналоговую шкалу длиной 20 см, где 0 и 100 соответствуют самому плохому и оптимальному состоянию здоровья соответственно (ВАШ EQ-5D).

Статистический анализ. Данные оценивались с использованием парного двухвыборочного t-теста для средних, данные вопросника EQ-5D – ANOVA-теста, изменения считались достоверными при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$ коэффициента корреляции (r), минимального и максимального значения.

Результаты исследования. Данные результатов первого этапа наблюдения показали, что подобранную са-

хароснижающую терапию получали все 30 (100%) пациентов. 80% пациентов до включения в исследование находились на сахароснижающей монотерапии. 20,8% из них получали монодиетотерапию, 16,7% Сиофор, и 62,5% ПСМ. К концу периода титрования дозы исследуемых препаратов (первые 2 недели наблюдения) $80 \pm 7,3\%$ (24 человека) пациентов получали Амарил в комбинации с Сиофором, $13,3 \pm 6,3\%$ (4 человека) – Амарил с Инсуманом Базаль, $6,6 \pm 4,6\%$ (2 человека) – Амарил в комбинации с Сиофором и Инсуманом Базаль.

Уже через 2 недели от начала периода терапии у всех пациентов имелась тенденция к снижению фруктозамина в сыворотке крови ($N = 235-285$ мкмоль/л / на 7,3 г общего белка сыворотки крови). Уровень его составил $397,4 \pm 15,8$ ммоль/л в исходе, $322,9 \pm 21,99$ ммоль/л ($p < 0,00001$) через 2 недели и $303,7 \pm 12,3$ ммоль/л в конце исследования ($p < 0,0001$). В среднем уровень фруктозамина изменился на $74,1 \pm 14,4$ ммоль/л за первые 2 недели лечения и на $93,3 \pm 21,99$ ммоль/л к концу первого периода наблюдения в сравнении с исходным. Уровень HbA_{1c} также достоверно снизился в среднем на $1,91 \pm 0,31\%$, с $9,18 \pm 0,33\%$ до $7,27 \pm 0,18\%$ ($P < 0,01$). У 19 ($63,3 \pm 8,95\%$) пациентов к концу первого этапа наблюдения уровень HbA_{1c} составил $< 7,0\%$. Максимального снижения уровня HbA_{1c} удалось достигнуть в группе пациентов с выраженной декомпенсацией СД до включения в исследование. Так средняя дельта уровня HbA_{1c} в группе больных с исходным уровнем $HbA_{1c} > 10,0\%$ составила $-3,87 \pm 0,85\%$ (от $-1,1$ до $-7,3\%$) и в группе с исходным уровнем HbA_{1c} от $7,1$ – до $10,0\%$ она была $-1,33 \pm 0,81\%$ (от $-2,9$ до $+0,3\%$). Имелась отчетливая тенденция к увеличению как базальной ($\Delta = 154,3 \pm 34,3$ пкмоль/л) так и стимулированной стандартным завтраком ($\Delta = 545,9 \pm 105,9$ пкмоль/л) секреции «С»-пептида. Увеличение именно постпрандиальной секреции «С»-пептида и увеличение прироста уровня «С»-пептида в ответ на стимуляцию стандартным завтраком достоверно коррелировали со средним снижением уровня HbA_{1c} [$r=0,44$ ($p=0,03$) и $r=0,34$ ($p=0,008$) соответственно]. Несмотря на клинически значимый секретогенный эффект Амарила наблюдалась отчетливая тенденция в снижении массы тела и ИМТ [$89,2 \pm 3,0$ vs $86,8 \pm 2,9$ кг и $31,3 \pm 0,96$ vs $30,5 \pm 0,94$ кг/м² ($p < 0,01$) соответственно]. В среднем динамика массы тела за три месяца составила $-2,17 \pm 2,3$ кг (от -8 до 2 кг), а ИМТ $-0,75 \pm 0,81$ кг/м² (от $-2,7$ до $0,84$).

Из 30 пациентов, включенных в скрининг и прошедших первый этап, закончили исследование 28. В течение года второго этапа наблюдения выбыли два пациента. Поэтому окончательный статический анализ мы проводили по 28 пациентам. Это были 12 мужчин и 16 женщин в возрасте от 40 до 74 ($57,61 \pm 10,46$) лет, средним весом $86,70 \pm 14,01$ (от 66 до 118) кг и средним ИМТ $30,51 \pm 3,97$ (от 24,22 до 39,89) кг/м². Средняя длительность заболевания составила $5,69 \pm 4,99$ лет. Большинство пациентов было в возрасте от 60 до 69 лет (43,3%)

Шкала EQ-5D

Таблица 2

Вопросы
Подвижность
- Я не испытываю никаких трудностей при ходьбе - Я испытываю некоторые трудности при ходьбе - Я прикован к постели
Уход за собой
- Я не испытываю никаких трудностей при уходе за собой - Я испытываю некоторые трудности с мытьем или одеванием - Я не в состоянии сам(-а) мыться или одеваться
Привычная повседневная деятельность (например: работа, учеба, работа по дому, участие в делах семьи, досуг)
- Привычная повседневная деятельность дается мне без труда - Привычная повседневная деятельность для меня несколько затруднительна - Я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью
Боль / Дискомфорт
- Я не испытываю боли дискомфорта - Я испытываю умеренную боль или дискомфорт - Я испытываю сильную боль или дискомфорт
Тревога / Депрессия
- Я не испытываю тревогу или депрессию - Я испытываю умеренную тревогу или депрессию - Я испытываю сильную тревогу или депрессию

Клиническая характеристика пациентов

Параметр	Результат, (М±σ), N	Разброс, % ± m
М/Ж	12/16	
Возраст, годы	57,61 ± 10,46	29 – 74
Рост, м	1,69 ± 0,09	1,51 – 1,88
Масса тела, кг	86,70 ± 14,01	66 – 118
ИМТ, кг/м ²	30,51 ± 3,97	24,22 – 39,89
• > 26 – 29,9, кг/м ²	14	50,00 ± 9,62
• 30 – 39,9, кг/м ²	14	50,00 ± 9,62
ОТ/ОБ	0,92 ± 0,09	0,81 – 1,15
• Мужчины	1,01 ± 0,07	0,94 – 1,15
• Женщины	0,88 ± 0,05	0,81 – 0,97
Длительность СД	5,69 ± 4,99	1 – 21

и с избыточной массой тела или с ожирением. Подробная клиническая характеристика пациентов, закончивших исследование, представлена в табл. 3.

Через год 23 пациента получали комбинацию Амарила с Синофором и 5 человек – Амарил с Инсуманом Базаль перед сном. Пациенты принимали Амарил непосредственно перед первым основным приемом пищи. Суточная доза Амарила в основном составила 3 мг (10 человек) и 6 мг (11 человек) (табл. 4).

В среднем уровень HbA_{1c} за второй период наблюдения (табл. 5) достоверно не изменился ($p=0,057$) но поддерживался практически на том же уровне, который был достигнут во время первого этапа лечения и составил $7,13 \pm 0,61\%$. Средняя дельта динамики HbA_{1c} между конечными визитами первого и второго этапа исследования составила $0,44 \pm 1,17\%$ (от -0,6 до 5,8). У $71,4 \pm 8,7\%$ больных уровень HbA_{1c} продолжал снижаться ($\Delta=0,73 \pm 1,28\%$ [от 0,1 до 5,8%, $p=0,02$]). Пациенты этой группы достигли среднего уровня HbA_{1c} $7,32 \pm 0,61\%$ (от 6,6 до 8,3%) к концу исследования, хотя после первого этапа он был $8,05 \pm 1,67$ (от 6,7 до 14%), $57,1 \pm 9,5\%$ пациентов поддерживали уровень HbA_{1c} в течение года наблюдения < 7,0. Ни у одного из пациентов мы не выявили уровень HbA_{1c} > 10% к концу периода наблюдения, хотя в период скрининга таковых было $25,0 \pm 8,3\%$.

За 52 месяца второго этапа наблюдения сохранялась отчетливая тенденция к снижению веса и ИМТ [$p=0,02$]. В среднем динамика веса за второй этап наблюдения составила $1,57 \pm 3,38$ кг (от -1 до 16), а ИМТ $0,53 \pm 1,16$ кг/м² (от -0,44 до 5,41).

Среди оставшихся 28 пациентов, подвергшихся анализу к концу исследования, нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. В исключительных случаях пропуска приема пищи или на фоне физических нагрузок у пациентов, получавших инсулин, наблюдалось 7 быстро купирующихся легких гипогликемий, только 3 из них были подтверждены лабораторно.

Каких-либо клинически значимых изменений уровня трансаминаз и креатинина сыворотки крови зарегистрировано не было.

При исследовании КЖ по данным оценки вопрос-

ника EQ-5D статистически значимые изменения ответов за весь период наблюдения установлены с помощью критерия Кокрена для параметров подвижность ($1,52 \pm 0,51$ vs $1,33 \pm 0,48$), боль / дискомфорт ($1,79 \pm 0,66$ vs $1,38 \pm 0,5$), тревога / депрессия ($1,58 \pm 0,50$ vs $1,29 \pm 0,46$) ($p<0,05$) [табл. 6].

Статистически значимые изменения ответов за период наблюдения установлены с помощью критерия Кокрена для параметров подвижность, боль/дискомфорт, тревога/депрессия ($p<0,05$).

Статистически значимых различий в ответах на вопросы по индексу EQ-5D, отражающего состояние здоровья пациентов на момент окончания первого этапа исследования выявлено не было ($0,68 \pm 0,29$ vs $0,71 \pm 0,26$ [$p>0,05$]) (табл. 6, 7, 8). Однако к концу исследования через 64 недели наблюдения имелась отчетливая тенденция к улучшению общего счета оцениваемой шкалы EQ-5D (индекса EQ-5D) ($0,68 \pm 0,29$ vs $0,85 \pm 0,19$ [$p<0,01$]).

Таблица 4

Суточная доза Амарила к концу периода наблюдения

Суточная доза Амарила	Кол-во	% ± m
2 мг	3	10,71 ± 5,95
3 мг	10	35,71 ± 9,22
4 мг	4	14,29 ± 6,73
6 мг	11	39,29 ± 9,40

Таблица 5

Динамика уровня HbA_{1c} за период наблюдения

Визиты	HbA _{1c} , % (М±σ, интервалы)
• Исход	9,07 ± 1,86 (от 7,1 до 13,9)
• 3 мес.	7,56 ± 1,61 (от 5,7 до 14)
• +52 нед.	7,13 ± 0,61 (от 6,2 до 8,3)
• Дельта (визит 3 - 4)	0,44 ± 1,17% (от -0,6 до 5,8)

Примечание. Критерий Стьюдента (связанные пары):
 $p1-p3=0,0003$;
 $p1-p4=0,057$;
 $p3-p4=3,664E-06$.

Таблица 6

Оценка качества жизни на фоне проводимого лечения по шкале и термометру (EQ-5D)

Шкала	Визиты			
	Исход (1)	2 нед. (2)	12 нед. (3)	+ 52 нед. (4)
Подвижность	1,52±0,51	1,58±0,50	1,52±0,51	1,33±0,48
Уход за собой	1,17±0,38	1,08±0,28	1,22±0,52	1,17±0,38
Привычная деятельность	1,38±0,49	1,38±0,50	1,33±0,48	1,33±0,48
Боль / дискомфорт	1,79±0,66	1,79±0,59	1,83±0,48	1,38±0,5
Тревога / депрессия	1,58±0,50	1,54±0,51	1,63±0,58	1,29±0,46
Общий счет	0,68±0,29	0,71±0,24	0,71±0,26	0,85±0,19
Термометр	58,74±17,34	62,63±15,93	68,27±16,62	69,65±9,10

Примечание. Статистически значимые изменения ответов за период наблюдения установлены с помощью критерия Кокрена для параметров «подвижность», «боль/дискомфорт», «тревога/депрессия» ($p<0,05$).

Таблица 7

Оценка качества жизни на фоне проводимого лечения. Коэффициент корреляции между общим счетом по шкале и термометром (EQ-5D)

Визиты	Коэффициент корреляции	P
Исход (1)	0,431*	< 0,05
2 нед. (2)	0,34	
12 нед. (3)	0,48*	< 0,05
+ 52 нед. (4)	0,49*	< 0,05
За весь период наблюдения	0,442	< 0,05

Примечание. * - Статистически значимые различия, уровень значимости равен 5%.

Таблица 8

Оценка качества жизни на фоне проводимого лечения.
Анализ различия показателей общего счета и термометра между визитами (EQ-5D)

Разница между визитами	Критерий F	Достоверность
1-2		
Общий счет	0,437	Статистически значимые различия не наблюдаются
Термометр	0,631	Статистически значимые различия не наблюдаются
1-3		
Общий счет	0,529	Статистически значимые различия не наблюдаются
Термометр	3,883*	Критерий Стьюдента $t = 2.2$ (связанные пары) ($p<0,05$)
1-4		
Общий счет	5,336*	Критерий Стьюдента (связанные пары) $t = 3.17$ ($p<0,01$)
Термометр	7,224*	Критерий Стьюдента $t = 2.57$ (связанные пары) ($p<0,05$)
2-3		
Общий счет	0,073	Статистически значимые различия не наблюдаются
Термометр	9,357	Статистически значимые различия выявлены только с помощью дисперсионного анализа
2-4		
Общий счет	7,786*	Критерий Стьюдента (связанные пары) $t = 2.68$ ($p<0,01$)
Термометр	2,798	Статистически значимые различия не наблюдаются
3-4		
Общий счет	4,759*	Критерий Стьюдента (связанные пары) $t = 2.47$ ($p<0,05$)
Термометр	0,106	Статистически значимые различия не наблюдаются

Примечание. * - Статистически значимые различия, уровень значимости равен 5%.

По данным термометра, позволяющего субъекту в баллах оценить состояние своего здоровья, достоверное улучшение было отмечено уже через 12 недель после начала лечения ($58,74\pm17,34$ vs $68,27\pm16,62$ [$p<0,05$]), причем эта тенденция прослеживалась и через год к концу второго этапа (ВАШ EQ-5D = $69,65 \pm 9,12$ [$p<0,05$]).

Выявленные достаточные корреляционные взаимосвязи между показателями общего счета и данными тер-

мометра в течение всего периода исследования (табл. 8) ($r=0,44$ [$p<0,05$]) позволяют достоверно судить об объективном улучшении КЖ у наблюдаемых пациентов. Кроме этого была выявлена достоверная обратная зависимость между уровнем HbA_{1c} в течение всего исследования с данными термометра и показателями общего счета EQ-5D ($r_1 = -0,30$ [$p=0,02$], $r_2 = -0,34$ [$p=0,004$] соответственно) (рис. 1).

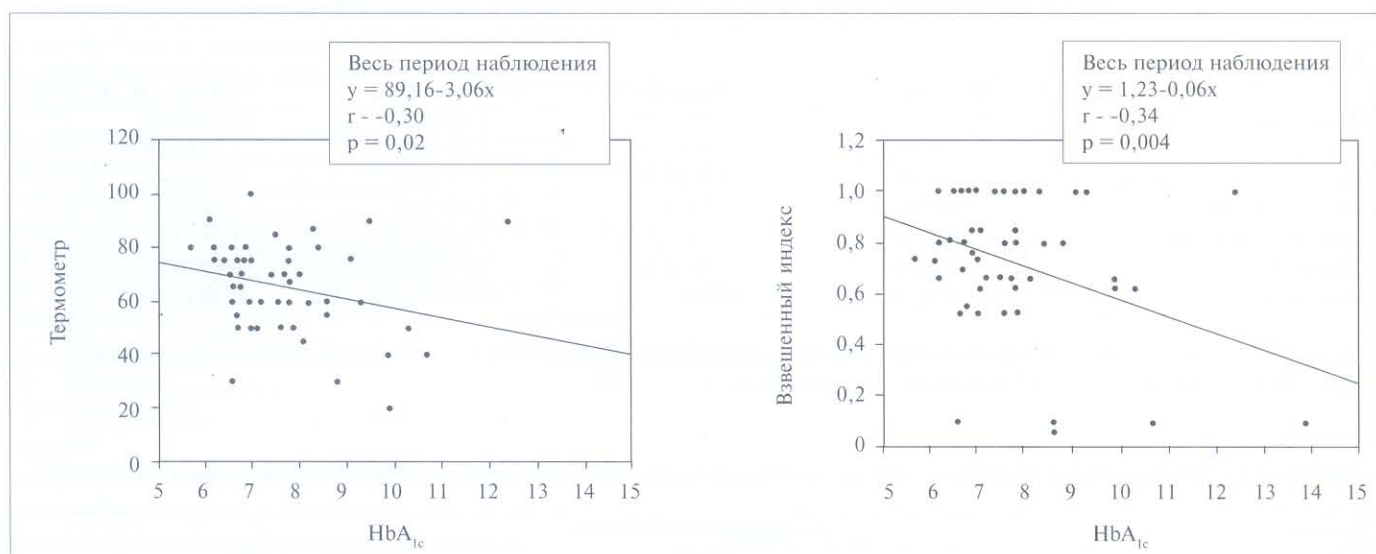


Рис. 1. Соотношение показателей термометра и взвешенного индекса EQ-5D с уровнем HbA_{1c} в течение периода наблюдения

Заключение. Полученные данные показали, что комбинированная сахароснижающая терапия с применением Амарила у хорошо мотивированных пациентов, способных самостоятельно принимать адекватные решения в любых ситуациях, ориентируясь на показатели самоконтроля, способствует улучшению компенсации СД. Данная тенденция может поддерживаться в течение длительного времени, при отсутствии какого-либо дополнительного вмешательства в обыденную жизнь пациента. Так как использование Амарила в комплексном лечении СД типа 2 имеет целый ряд преимуществ. Амарил обладает высокой сахароснижающей активностью за счет обеспечения максимально физиологического и гибкого секреторного эффекта. Быстрая диссоциация Амарила с рецептором СМ на β -клетке исключает риск возникновения спонтанных гипогликемий. Однократный прием Амарила в сутки и легкость титрования дозы препарата облегчают выполнение пациентами рекомендаций, данных лечащим врачом.

В целом в нашем исследовании мы выявили достоверное положительное влияние выбранной схемы комбинированной сахароснижающей терапии на качество жизни пациентов с СД типа 2. Улучшение ка-

чества жизни у наблюдаемых нами пациентов напрямую зависело от достижения улучшения и поддержания компенсации СД.

Abstract

The received data have shown the combined glucose-lowering therapy with Amaril in well motivated patients (who can keep self-controlling) is capable to improve the diabetes mellitus. The given tendency can be supported for a long time at absence of any additional intervention in ordinary life of the patient. The usage of Amaril in complex treatment for diabetes mellitus 2 has got a lot of advantages. Amaril has high glucose-lowering activity at the expense of maintenance maximum physiological and flexible secretogenic effect. Fast dissociation Amaril with receptor of diabetes mellitus on β -cell excludes risk of occurrence spontaneous hypoglycemia. Daily once intake of Amaril and the simple titration of its doze facilitate performance by the patients of the recommendations given by the doctors. It was revealed authentically positive influence of the chosen regime of combined glucose-lowering therapy on quality of life in our trial. However it would be desirable to note necessity of realization for the future prospective multicenter randomized controlled clinical trials devoted to study of quality of life in patients with diabetes mellitus on a background of the different glucose-lowering therapies.

ЛИТЕРАТУРА

1. UKPDS The Lancet 1998;352:354-65
2. Parulkhar AA et al., Recent advances in pharmacological treatment of type 2 diabetes mellitus. Comp Ther 1999;25:418-26
3. Grimaldi A. et al., Diabete de type 2 : quelle strategie therapeutique ? Presse Med 2001; 30:288-97
4. M. Franciosi, F. Pellegrini, S.H. Kaplan. The impact of blood glucose self-monitoring on metabolic control and quality of life in type 2 diabetic patients. // Diabetes Care 24:1870-1877, 2001.
5. L. French. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose of blood pressure control (UKPDS 37). // Diabetes Care 1999; 22:1125-36.
6. Wolfenbittel BHP, Graal MB. New treatments for patients with type 2 diabetes mellitus. Postgraduate Medical Journal 1996; 72:657-662.
7. Langry HD, Balfour JA. Glimepiride - a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. Drugs 1998; 55:563-584.
8. P. King. The EuroQoL Instrument: An index of Health-Related Quality of Life. Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials, Second Edition. Ed by B. Spilker. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia. C 1994. - 191 - 201.
9. F.A. Luscombe. Health-Related Quality of Life Measurement in type 2 Diabetes. Value in Health. Vol 2. - Suppl. 1. - 2000 - S-15 - S-28.

Этические аспекты проведения медицинских исследований на женщинах репродуктивного возраста

Ботина А. В., Медведева Т. Г., Незнанов Н. Г.

Этический комитет СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

К медицинским исследованиям могут привлекаться различные группы населения. Для того чтобы обеспечить защиту их прав и интересов при осуществлении планирования и последующего контроля за проведением клинических исследований, следует обращать особое внимание на соблюдение этических принципов. При этом необходимо учитывать особенности, характерные для каждой группы испытуемых. Для повышения уровня осведомленности медицинской общественности и последующего обсуждения вниманию читателей представляется статья, в которой рассматриваются методологические и этические вопросы проведения исследований на женщинах репродуктивного возраста.

Юридические аспекты проведения исследований на женщинах репродуктивного возраста. Кроме этических норм, при проведении клинических исследований с участием женщин репродуктивного возраста необходимо знать юридические нормы, регулирующие данный вопрос. В настоящее время в России правовой основой для проведения клинических исследований являются:

- Хельсинкская декларация (2001 г.);
- Конституция РФ;
- Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.);
- Федеральный закон от 22 июня 1998 г. № 86-ФЗ «О лекарственных средствах» (с изменениями от 2 января 2000 г.; 30 декабря 2001 г.), ст. 40 ч. 7 п. 2;
- Отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ» (утверждено МЗ РФ от 29 декабря 1998 г.).

Так в ст. 40 ч. 7 закона «О лекарственных средствах» сказано, что запрещается проведение клинических исследований лекарственных средств на женщинах:

- несовершеннолетних, не имеющих родителей;
- беременных, за исключением случаев, если проводятся клинические исследования лекарственных средств, предназначенных для беременных, когда необходимая информация может быть получена только при исследованиях лекарственных средств на беременных и когда полностью исключен риск нанесения вреда беременной и плоду;
- военнослужащих;

- отбывающих наказание в местах лишения свободы, а также находящихся под стражей в следственных изоляторах.

Этические аспекты. Клинические исследования с участием женщин, которые на момент проведения исследования являются беременными или могут забеременеть, должны находиться под особым контролем этических комитетов (ЭК). Участие беременных женщин в исследованиях должно определяться специальными регламентирующими положениями, которые в настоящее время только разрабатываются. Столь пристальное внимание к поставленной проблеме объясняется наличием третьей стороны (плода), который фактически принимает участие в исследовании, но не может дать на это согласие, и поэтому нуждается в максимальной защите от возможного нанесения вреда его здоровью.

Цели этической экспертизы. Беременная женщина может быть субъектом исследования только тогда, когда цель исследования отвечает потребностям здоровья матери и плода, а риск для их здоровья при этом минимален. Таким образом, ЭК обязан:

- рассмотреть на кого направлено исследование - на здоровье матери или плода;
- определить наличие рисков для матери, плода или будущего здоровья ребенка.

Последующие действия и решения, принимаемые ЭК, зависят от ответов на эти вопросы.

Включение женщин в исследования. Клинические исследования должны проводиться с участием представителей обоих полов в соответствии с их расовыми и этническими

отличиями для того, чтобы полученные данные могли быть использованы для всех пациентов с данным заболеванием или расстройством. На сегодняшний день существует научное обоснование различий между вышеуказанными группами. Учеными ставится под вопрос давнее утверждение о том, что лишь гормональные циклы отличают женщин от мужчин в биологическом отношении. За последние 20 лет накоплены данные о половых различиях на разных уровнях: от клеточного до поведенческого. Клиническая картина многих заболеваний у пациентов-мужчин отличается от пациентов-женщин. К примеру, инфаркт миокарда у мужчин развивается на 7-10 лет раньше, чем у женщин, а симптоматика случившегося инфаркта имеет свои особенности: мужчины предъявляют жалобы на внезапную и сильную боль в груди, а женщины страдают удушьем, усталостью и болью в груди. Представители обоих полов по-разному реагируют на некоторые лекарства. Известен случай, когда один из антигистаминных препаратов был снят с производства, так как обнаружилась его способность вызывать аритмию, причем преимущественно у женщин.

Другой стороной рассматриваемой проблемы является гендерный подход. В отличие от термина «sex», используемого для определения биологических отличий, термин «gender» обычно используется для описания тех различий между полами, которые являются продуктом социального конструирования. Таким образом, мужчины и женщины отличаются, с одной стороны, своими социальными характеристиками, а с другой – биологическими.

Однако до 90-х гг. XX в. включение женщин репродуктивного возраста в I и II фазы клинических исследований сильно ограничивалось. Это было связано со случившейся в 1958-1961 гг. катастрофой: около 10 000 женщин из 46 стран, принимавших в первом триместре беременности препарат «талидомид», родили детей с пороками развития конечностей.

В 1977 г. FDA издало директиву, запрещающую включение женщин репродуктивного возраста в ранние (I и II) фазы исследований. В протоколах исследований критерии исключения формулировались следующим образом: «беременные женщины и небеременные женщины». К чему же привело введение столь масштабных ограничений?

Во-первых, были нарушены права больных женщин, поскольку они не могли своевременно получить терапию более эффективными препаратами уже на этапе клинических исследований (срок выхода нового препарата на рынок составляет 4-6 лет с момента проведения I фазы).

Во-вторых, указанные ограничения привели к тому, что эффективность многих продающихся сейчас препаратов для женщин неизвестна, хотя они одинаково назначаются и мужчинам, и женщинам.

Поэтому в 1993 г. под давлением общественности и научного сообщества FDA приняло руководство «Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs». В соответствии с этим документом в клинические исследования лекарственных средств даже ранних фаз необходимо включать женщин. Причем указанные требования распространяются и на исследования биологических продуктов и медицинских изделий. Большая ответственность за соблюдение действующих норм и правил проведения испытаний и оценке возможного риска возлагается на исследователей и особенно – этические комитеты медицинских учреждений.

Для придания нового импульса усилиям по обеспечению включения женщин в биомедицинские исследования в других странах мира группой экспертов ВОЗ и ООН был подготовлен доклад «Женщины и здоровье. Интеграция комплексного гендерного подхода в систему здравоохранения» (Тунис, 1998 г.).

Эксперты отмечают, что «большинство исследований в сфере медицины продолжают исходить из неявного предположения, что женщины и мужчины психологически подобны во всех отношениях, а их биологические различия игнорируются... в результате и профилактические, и лечебные стратегии часто применяются к женщинам тогда, когда они были проверены только на мужчинах». Однако, как говорится в докладе, необходимо, чтобы включение женщин в исследования сопровождалось выполнением соответствующих гарантий, таких, как заполнение форм информированного согласия.

Таким образом, вопрос о включении женщин репродуктивного возраста в клинические испытания остается актуальным и на сегодняшний день. До сих пор обсуждается ответственность ЭК за контроль над включением в исследования пропорционального числа представителей обоих полов. Этический комитет должен рассматривать возможность включения женщин в исследования только вместе с предоставлением данных о безопасности испытываемых препаратов и принимаемых исследователями мер по охране здоровья женщин.

Обсуждая включение женщин в исследование, Этический комитет должен осознавать, что недостаточный объем выборки может привести к получению недостоверных результатов исследования. Оценивая соотношение пользы и возможного риска для здоровья женщины при проведении исследования нельзя забывать об ответственности за здоровье будущего потомства. ЭК должны быть уверены в том, что небеременные женщины будут предохраняться от беременности во время проведения исследования. Женщины, включенные в исследование, должны известить исследователя о планируемой бере-

менности, так как это может привести к ненужному дополнительному риску.

В информированном согласии женщины репродуктивного возраста должны быть извещены 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.

Исследования, в которых беременные женщины являются субъектом исследования. Исследования на беременных женщинах должны проводиться только в тех случаях, когда необходимые данные не могут быть получены на других категориях пациентов и когда цель исследования отвечает потребностям здоровья матери и плода, а риск для их здоровья при этом минимален.

Эти исследования требуют обязательного получения информированного согласия, содержащего всю доступную информацию о возможных последствиях, возникающих вследствие проводимого лечения или медицинских процедур для здоровья женщин, а также для здоровья эмбриона, плода или будущего ребенка. ЭК должен определить возможность участия матери в исследовании в связи с возможным риском для здоровья ее плода или ребенка. В некоторых других случаях ЭК должны быть уверены в том, что небеременные женщины будут предохраняться от беременности во время проведения исследования. Более того, соответствующие субъекты должны известить исследователя о планируемой беременности, так как это может привести к ненужному дополнительному риску.

У многих женщин во время беременности наступают обострения хронических заболеваний или появляются новые болезни. Существует значительное количество исследований, направленных на лечение возникающих во время беременности заболеваний (например, гипертония, диабет, пиелонефрит). Иногда, несмотря на проведение стандартной терапии, ухудшение состояния здоровья матери делает необходимым проведение экспериментального лечения. В настоящее время прекращены все исследования, которые выявляют, что польза здоровью пациентки от проводимой терапии минимальна, а возможный риск для плода высок. Однако если исследуемый препарат жизненно необходим для улучшения состояния беременной женщины, ее согласия может быть достаточно для разрешения его применения - даже если риск для плода неизвестен или превышает минимальный.

Исследование течения беременности, родов и послеродового периода. Большое число исследований прово-

дится с целью изучения нормального течения или выявления патологии, возникшей в период беременности, родов или послеродового периода, нормы и патологии процесса беременности, родов и кормления. Некоторые из них (например, изучающие физиологические механизмы течения беременности или развития родовой деятельности) не направлены непосредственно на здоровье матери или плода. Другие (например, изучение влияния уровня сахара в крови при диабете на последствия беременности) направлены на улучшение материнского здоровья и исследование здоровья будущего ребенка.

Цели исследования и условия его проведения иногда представляют большую сложность для проведения этической экспертизы ввиду наличия «конфликта интересов» между участниками исследования (беременная женщина и плод) и между участниками исследования и их ближайшими родственниками. В этом случае необходимо обратить внимание на следующие моменты:

- направлено ли исследование непосредственно на улучшение здоровья женщины;
- определена ли степень риска для плода;
- требуется ли согласие отца на проведение исследования.

Важным условием принятия ЭК решения о проведении исследования является оценка возможного риска для здоровья плода. Правильное определение минимального риска для здоровья плода накладывает большую ответственность на всех членов ЭК. Минимальный риск означает, что потенциальный риск для плода не больше, чем при выполнении обычных процедур при нормальной или осложненной беременности, и сравним с таковым при обследовании. Если ЭК не может точно установить, что риск для плода минимален, то при определенных условиях возможно принятие решения о проведении исследования.

Если исследование соответствует стандартам минимального риска, ЭК выносит решение относительно его одобрения. Требуются согласия матери и отца на проведение данного исследования, за исключением тех случаев, когда:

- цель исследования - это помощь здоровью матери;
- личность отца не установлена или не подтверждена;
- беременность является результатом изнасилования.

Исследования, в которых женщины в период лактации являются субъектом исследования. Хотя нет специальных руководств, определяющих условия включения в исследование женщин в период лактации, ЭК должен обра-

титель особое внимание на соблюдение мер безопасности по отношению к здоровью вскармливаемого ребенка (собственного ребенка матери или того, кто получает ее молоко). ЭК должен требовать, чтобы исследователи гарантировали взятие образцов грудного молока, следили за изменением диеты матери в период получения ею исследуемых лекарств и контролировали недопустимость изменения состава или белкового компонента молозива или молока для вскармливаемых младенцев.

Исследования, направленные на развитие или оценку методов повышения фертильности или контрацепции. В настоящее время нет детальных инструкций для этой категории исследований, но со стороны ЭК им необходимо уделить особое внимание. ЭК должен быть уверен, что существует адекватное объяснение

риска пользы, обратимости побочных явлений и указаны возможные альтернативные методы вмешательства.

Abstract

Any clinical trial with participation of the women who are pregnant or can be pregnant on the moment of realization of research, should be under the special control of Ethical Committees. The participation of the pregnant women in researches should be defined by special regulating rules, which now are developed only. The so steadfast attention to this problem is explained by presence of the third party (fetus), which actually takes part in research, but can not give on this consent, and consequently requires the maximal protection against possible drawing of harm to its health.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б. Вопросы этики биомедицинских исследований в педиатрии. Научно-практическая конференция педиатров России «Фармакотерапия и фармакогенетика в педиатрии». Москва, 26-28 сентября 2000 г.
2. Белоусов Ю.Б. и соавт. Вопросы этики биомедицинских исследований в педиатрии. Фарматека, 2001 г., №5.
3. Вольская Е.А. Материалы международного семинара «Значение и принципы работы этических комитетов», Санкт-Петербург, 22 октября 1998 г., Фарматека, 1999Ю №1.
4. Доклад группы экспертов ООН, Департамента по улучшению положения женщин, ВОЗ, Фонда народонаселения ООН. «Женщины и здоровье. Интеграция комплексного гендерного подхода в систему здравоохранения». Тунис, 1998 г.
5. Конвенция по правам человека и биомедицине // Совет Европы. - Страсбург: - 1997 г.
6. Малышева Е.А. Основные принципы этической оценки исследований на людях // Качественная клиническая практика. 2001, №1, с. 21-30
7. Малышева Е.А., Мохов О.И. Информированное согласие в клинических испытаниях лекарственных средств // Качественная клиническая практика. 2002, №1, с. 6-13
8. Малышева Е.А., Незнанов Н.Г., Никитин Е.Н., Мирошников П.В. Биомедицинские исследования в педиатрии // Качественная клиническая практика. 2002, №2, с. 40-48.
9. Мальцев В.И., Белоусов Д.Ю., Ефимцева Т. Обзор биомедицинских исследований и исследований поведения человека // «Еженедельник АПТЕКА», № 36 (307) от 17.09.2001, г. Киев.
10. Мальцев В.И., Белоусов Д.Ю., Ефимцева Т. Основные принципы этической оценки исследований на людях // «Еженедельник АПТЕКА», № (304) от 27.08.2001 г. Киев.
11. Мальцев В.И., Белоусов Д.Ю., Ефимцева Т. Этическая оценка методик проведения исследований // «Еженедельник АПТЕКА», № 34 (305) от 03.09.2001 г. Киев.
12. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. N 5487-1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.)
13. Отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ» (утверждено МЗ РФ от 29 декабря 1998 г.)
14. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств // Под ред. проф. Ю.Б. Белоусова. М., 2000, с. 481-487
15. Рекомендации Комитетам по этике, проводящим экспертизу биомедицинских исследований // Женева. - 2000.
16. Руководства и рекомендации для Европейских независимых комитетов по вопросам этики // Европейский форум по качественной клинической практике. - Брюссель, - 1995, 1997.
17. Руководства и рекомендации для Европейских независимых комитетов по вопросам этики. // Европейский форум по качественной клинической практике. Брюссель, 1995, 1997.
18. Стефанов А.В., Мальцев В.И. Биоэтические проблемы клинических испытаний лекарственных средств // «Еженедельник АПТЕКА», №38 (309) от 01.10.2001, Киев
19. Сторожаков Г.И., Зубков В.В., Белоусов Д.Ю., Малышева Е.А. Создание и деятельность этических комитетов // Вестник РГМУ. 2001, №3 (18), стр.18-22
20. Сторожаков Г.И., Малышева Е.А. Оценка методик проведения исследований // Качественная клиническая практика. 2001, №1, стр.21-30
21. Федеральный закон «О лекарственных средствах» от 22 июня 1998 г. N 86-ФЗ
22. Хельсинкская декларация, Всемирная медицинская ассоциация, 2001 г.
23. Debra Johnson, Judith S. Currier «Navigating Through Clinical Trials», Advance for Physician Assistants, 9/97, Vol.5, №9.
24. Department of Health and Social Security. Great Britain. Committee of Inquiry into Human Fertilisation and Embryology. Mary Warnock, Chair. A Question of Life: The Warnock Report on Human Fertilisation and Embryology. New York: Basil Blackwell, 1985. Text of 1984 Report, with added introduction and conclusion by Mary Warnock.
25. FDA «Guideline for the Study and Evaluation of Gender Differences in the Clinical Evaluation of Drugs». 1993
26. Halbreich Uriel, Carson Stanley W. «Drug Studies in Women of Childbearing Age: Ethical and Methodological Considerations.» Journal of Clinical Psychopharmacology 9 (No. 5, October 1989):328-333.
27. Levine Carol. «Women and HIV/AIDS Research: The Barriers to Equity.» IRB 13 (No. 1-2, January-April 1991): 18-22.
28. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. National Institutes of Health. «Policy Concerning Inclusion of Women and Minorities in Study Populations. NIH Guide for Grants and Contracts 20 (No. 32, August 23, 1991): 1-3.
29. U.S. General Accounting Office. Women's Health: PDA Needs to Ensure More Study of Gender Differences in Prescription Drug Testing. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, October 1992. GAO/HRD-93-17.

Первое российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертензии

Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., аналитическая группа исследования ПИФАГОР, г. Москва

Артериальную гипертензию (АГ) называют «тихим убийцей», поскольку она часто протекает бессимптомно, но играет важную роль в развитии различных заболеваний, приводящих к смерти. Смерть происходит тогда, когда повышенное давление крови вызывает гипертрофию или ишемическое повреждение органа, что ведет к потере функции или развитию предрасположенности к таким острым состояниям, как инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, застойная сердечная недостаточность (ЗСН) и заболевания почек. Смертность населения РФ от болезни, характеризующейся повышенным кровяным давлением, за 2000 г. составила 27 414 случаев; временная нетрудоспособность составила: абсолютное число случаев — 1 184 876, абсолютное число дней — 16 154 277; больничная летальность в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) — 1 592 случая; 1 средний койко-день составил 15,2 дня [3]. Таким образом, АГ приводит к серьезным социально-экономическим последствиям для общества.

Осложнения, связанные с тяжелой АГ, известны давно; однако только в последние 30 лет врачи стали лечить больных с умеренно повышенным АД для профилактики осложнений.

В современной практике лечения АГ врачи придерживаются следующих рекомендаций:

- 6-й Отчет Межведомственного национального комитета по выявлению, диагностике и лечению артериальной гипертензии при Национальном институте здоровья США от 1997 г. (JNC VI) [6];
- рекомендаций по лечению артериальной гипертензии, принятых Всемирной Организацией Здравоохранения/Международным обществом по изучению гипертензии (WNO/ISH) в 1999 г. [5];
- рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2001 г. [4].

Несмотря на широкое принятие рекомендаций, опубликованных в этих документах, многие врачи полагают, что частота диагностики и медикаментозного лечения АГ в настоящее время ниже оптимального уровня.

Гипотензивные препараты являются одним из наиболее важных секторов мирового фармацевтического рынка: в 2000 г. эти препараты составляли 10% из 250 наиболее продаваемых лекарств. Существует три ведущих гипотензивных препарата — амлодипина-бесилат, эналаприла малеат и лизиноприл, объем продаж которых в 2000 г. превысил 5 млрд. долл. США. Механизм действия пяти основных классов гипотензивных препаратов различен, они часто взаимодополняют друг друга. Например, повышение диуреза, расширение сосудов, снижение объема сердечного выброса.

За последнее десятилетие оптимизация дозировки, способы введения и длительность действия и особенно разработка лекарственных форм для применения один раз в день облегчили прием гипотензивных препаратов, тем самым увеличив комплаентность пациентов.

Выбор препарата зависит от сопутствующих заболеваний. JNC VI [6], WHO/ISH [5] и ВНОК [4] рекомендуют разные классы препаратов для конкретных случаев. Однако при лечении неосложненной артериальной гипертензии новые препараты, в частности ингибиторы АПФ (иАПФ) и антагонисты Ca^{++} , начали вытеснять диуретики и β -блокаторы из первой линии терапии.

Новейший класс препаратов — антагонисты рецепторов ангиотензина II (АТII) — расширяют возможность выбора лечения. Побочных эффектов у АТII меньше, чем у других гипотензивных препаратов, и они могут применяться вместо иАПФ или в комбинации с другими лекарственными средствами, поэтому АТII и комбинации с их участием стремятся занять долю рынка у уже имеющихся гипотензивных препаратов. Однако потребность в оптимизации лечения еще остается: у многих больных с АГ удовлетворительный контроль АД не достигается, даже при использовании комбинаций имеющихся средств. Тот факт, что каждый класс гипотензивных препаратов имеет свои недостатки, подчеркивает необходимость разработки новых лекарств для этой области медицины.

Российская медицинская практика лечения АГ. В 2001 г. Российским обществом клинических исследователей, Российским государственным медицинским университетом, Санкт-Петербургским государственным медицинским университетом было инициировано независимое фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертензии (АГ) в России.

Целью Первого Исследования Фармакоэпидемиоло-

гии Артериальной Гипертензии, Ограниченного Россией (ПИФАГОР), являлось изучение реальной врачебной практики лечения больных с АГ и ее соответствие современным рекомендациям JNC VI, 1997 г. [6], WNO/ISH, 1999 г. [5], ВНОК, 2001 г. [4] по фармакотерапии АГ, от чего, в конечном итоге, зависят эффективность и отдаленные результаты лечения.

Материалы и методы. Дизайн фармакоэпидемиоло-

гического исследования основан на опросе врачей-терапевтов и кардиологов, работающих в различных ЛПУ, имеющих постоянную практику лечения больных с АГ. Опрос проводился с помощью специально разработанных анкет, включающих 8 вопросов об особенностях использования антигипертензивных препаратов [7]. Анкеты поступали с января по сентябрь 2002 г. из 34 городов России; списки некоторых городов и руководителей исследовательских групп, участвовавших в исследовании ПИФАГОР, перечислены ниже.

530 правильно заполненных анкет врачей были отобраны и обработаны. В опросе участвовали 50,4% врачей стационаров; 40,5 - поликлинических врачей; 9,1 - других ЛПУ; 60,8 - терапевтов; 32,7% - кардиологов.

Результаты и обсуждение. Главным вопросом анкеты было изучение классов антигипертензивных препаратов, которые используются врачами для лечения больных с АГ. Основу назначений больным с АГ составили четыре класса препаратов: иАПФ, β -адреноблокаторы, диуретики и антагонисты Ca^{++} (рис. 1). Ингибиторы АПФ наиболее часто использовались врачами - доля этого класса составила 32%; доля β -адреноблокаторов - 27%; диуретиков - 22%; антагонистов Ca^{++} - 15%. Остальные классы антигипертензивных препаратов реже фигурировали среди ответов врачей: доля блокаторов рецепторов к АТII составила 1,7%; препаратов с центральным механизмом действия - 1,5%; α -адреноблокаторов - 0,8%. Частота использования разных классов препаратов представлена на рис. 2.

Сравнение полученных результатов с данными опроса врачей г. Москвы и Московской области в 2000 г. [1] показало, что в большом Российском регионе использование антигипертензивных препаратов имеет сходную картину, хотя и более взвешенную, особенно по классу иАПФ (32% - ПИФАГОР против 35% в 2000 г.) и диуретиков (22% - ПИФАГОР против 15% в 2000 г.). Существенно меньшая доля отводится врачами антигипертензивным препаратам с центральным механизмом действия (клофелин, резерпин) (1,5% - ПИФАГОР против 5% в 2000 г.), что скорее связано с тенденцией на искоренение «устаревших» препаратов.

Важное значение представляет анализ частоты использования различных представителей внутри каждого класса антигипертензивных препаратов.

1. Так, основу средств из класса иАПФ составили эналаприл и каптоприл (в сумме 50%), 28% - лизиноприл и периндоприл, на долю остальных представителей приходится от 1,7% для трандолаприла до 5,7% для фозиноприла (рис. 3). По данным 2000 г. [1], более 75% приходилось на долю эналаприла и каптоприла, тогда как в 2002 г. более активно врачи используют новые ингибиторы АПФ и доля, особенно каптоприла как препарата с наиболее неблагоприятным среди иАПФ профилем переносимости, сокращается.
2. Вторым по частоте в приверженности врачей на-

ходится класс β -адреноблокаторов. Его основу, по данным исследования ПИФАГОР, составляют атенолол, метопролол и пропранолол - в сумме 77%; доля каждого из новых препаратов не превышает 10% (рис. 4). По данным 2000 г. [1], более 80% приходилось на атенолол и пропранолол; в настоящее время наблюдается уменьшение доли пропранолола (20,1% - ПИФАГОР против 32% в 2000 г.), но лишь 1/3 составляет пропранолол замедленного высвобождения, имеющего более подходящую фармакодинамическую и фармакокинетическую характеристики (индекс Т/р, Т_{1/2}), и расширение спектра новых препаратов.

3. Третье место в приверженности врачей занимает класс диуретиков. В анкету были включены только два препарата - гипотиазид и индапамид, в отношении которых приверженность врачей была примерно одинаковой (51,9 и 43,9% соответственно) (рис. 5). Еще 4,2% занимают комбинированные препараты, в состав которых входят диуретики.
4. Четвертым по частоте использования является класс антагонистов Ca^{++} . Его основу составляют «старые» препараты - верапамил, нифедипин, дилтиазем - в сумме 81%, причем на долю ретардных лекарственных форм приходится лишь 45%. Новые антагонисты кальция II-III поколений используют не более 19% врачей. Таким образом, в совокупности пролонгированные препараты и лекарственные формы антагонистов Ca^{++} составляют 64% (рис. 6). Вместе с тем, при сравнении с результатами опроса 2000 г. [1] нельзя не отметить положительную тенденцию в виде увеличе-



Рис. 1. Общая структура применяемых антигипертензивных препаратов (по данным опроса врачей)

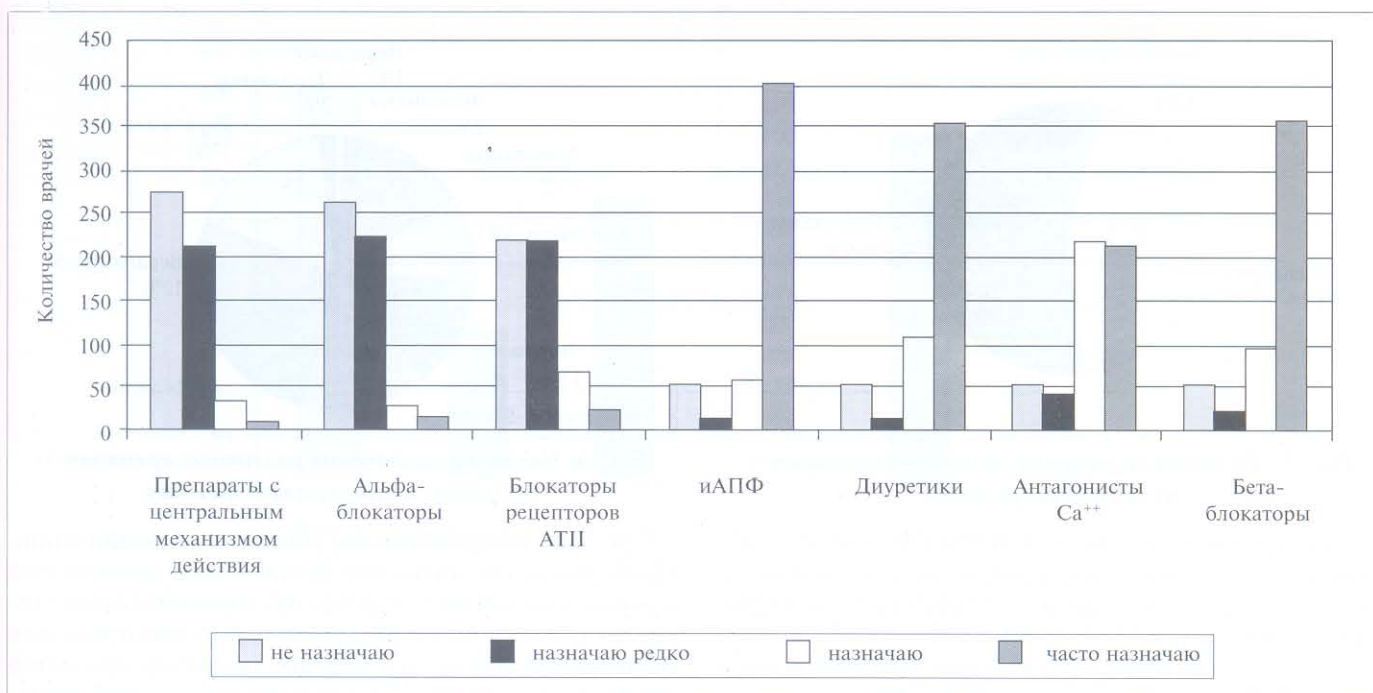


Рис. 2. Частота назначения врачами разных классов антигипертензивных препаратов (по данным опроса врачей)



Рис. 3. Частота назначения различных препаратов из группы ингибиторов АПФ

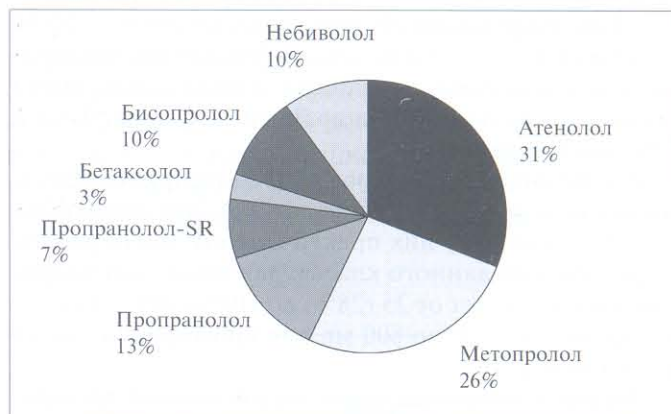


Рис. 4. Частота назначения различных препаратов из группы β -блокаторов

ния доли антагонистов Ca^{++} пролонгированного действия (с 41% в 2000 г. до 64% - ПИФАГОР), что также может быть результатом активного внедрения в практику современных рекомендаций.

- Пятое место в приверженности врачей занимает класс антагонистов рецепторов АП II, причем на долю лосартана и валсартана приходится 69% назначений (44 и 25% соответственно) (рис. 7).
- Доля других антигипертензивных препаратов в приверженности врачей составила для клофелина - 1,5%; для резерпина - 0,6; для моксонидина - 1%.

Анализ антигипертензивных препаратов по дозам. По данным исследования ПИФАГОР, врачи используют рекомендуемые терапевтические дозы иАПФ: эналаприл в дозах 10-20 мг (92%), каптоприл - 25-50 мг (84%),

периндоприл - 4 мг (81%), рамиприл - 2,5-5 мг (93%), квинаприл - 10 мг (51%), моэксиприл - 7,5-15 мг (97%), фозиноприл - 10-20 мг (100%). Сравнение с данными 2000 г. [1] показывает положительную тенденцию в виде большей приверженности к использованию рекомендуемых доз иАПФ.

Анализ назначаемых врачами доз β -адреноблокаторов показывает, что атенолол используется в диапазоне доз от 25 (18%) до 100 мг (26%); метопролол - от 25 мг (19%) до 100 мг (28%); пропранолол короткого действия - от 10 мг (25%) до 80/160 мг (30%), а пропранолола-SR - от 80-120 мг (более 91%). По сравнению с данными по Московскому региону 2000 г. [1], врачи других регионов склонны к назначению β -адреноблокаторов в более высоких дозах (доля атенолола 100 мг 18% против 16%, доля метопролола 100 мг 28% против 18%).

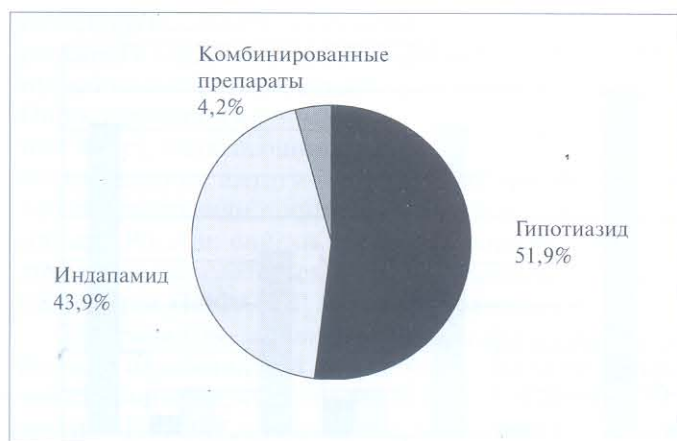


Рис. 5. Частота назначения различных препаратов из группы диуретиков

По данным исследования ПИФАГОР, диуретики назначаются в соответствии с современной тенденцией к сниженным дозам: индапамид - 2,5 (68%) и 1,5 мг (32%), гипотиазид - менее 25 мг (92%).

Анализ доз антагонистов кальция имеет значение в отношении пролонгированных форм. По данным опроса, верапамил-SR и дилтиазем-SR назначаются в адекватных для достижения гипотензивного эффекта дозах - 180-240 (100%) и 120-180 мг (90%) соответственно. Дозы нифедипин-SR явно недостаточные - 20-40 (95%) и 60 мг (5%). Такие пролонгированные препараты, как амлодипин, исрадипин и фелодипин, врачи предпочитают назначать в дозах 10 мг (более 53; 62 и 70% соответственно).

Антагонисты рецепторов АТII назначаются врачами также в широком диапазоне доз, что свидетельствует о наличии у них практического опыта работы с препаратами данного класса: для лосартана диапазон доз составляет от 25 (28%) до 100 мг (6%), для эпросартана - от 200 до 800 мг, для ирбесартана - от 75 до 300 мг и т.д.

Тактика назначения антигипертензивных препаратов. Несколько вопросов исследования ПИФАГОР было посвящено изучению тактики назначения антигипертензивных препаратов.

Монотерапию антигипертензивными препаратами опрошенные врачи предпочитают использовать у больных с мягкой (32%) и умеренной (12%) АГ, у молодых больных (62%), без сопутствующих факторов риска и органических нарушений (75,7%) (рис. 8).

Комбинированной терапии врачи отдают предпочтение у больных с более тяжелой АГ, у пожилых пациентов (70%) и при наличии органических нарушений (90%) (рис. 9). Такая тактика в назначении антигипертензивной терапии находится в соответствии с современными рекомендациями по лечению АГ [4, 5, 6]. Для проведения комбинированной антигипертензивной терапии врачи предпочитают использовать свободные комбинации препаратов (73%), и только 27% опрошенных врачей используют в своей практике фиксированные комбинации.

Согласно современным рекомендациям по лечению



Рис. 6. Частота назначения различных препаратов из группы антагонистов кальция

АГ [4, 5, 6], рациональными считаются 6 комбинаций. Наибольшее предпочтение врачи отдают применению комбинаций иАПФ+диуретик и β -адреноблокатор+диуретик (в сумме более 50%); хотя имели место указания на нерациональные комбинации, например ингибитор АПФ+ β -адреноблокатор, антагонист кальция + диуретик и др. (рис. 10).

Основные выводы. Таким образом, данное фармакоэпидемиологическое исследование АГ свидетельствует о положительных тенденциях в реальной практике лечения больных с АГ. Так, врачи используют четыре основных класса антигипертензивных препаратов (ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, диуретики, антагонисты Ca^{++}); при этом еще больше сократилось применение «устаревших» лекарственных средств, таких как клофелин и резерпин, для длительной терапии АГ. Большинство назначаемых врачами антигипертензивных препаратов относится к пролонгировано действующим, что отвечает необходимым критериям эффективности; исключение составляет использование антагонистов кальция; 45% - это препараты короткого действия, хотя и увеличилась доля ретардных лекарственных форм.

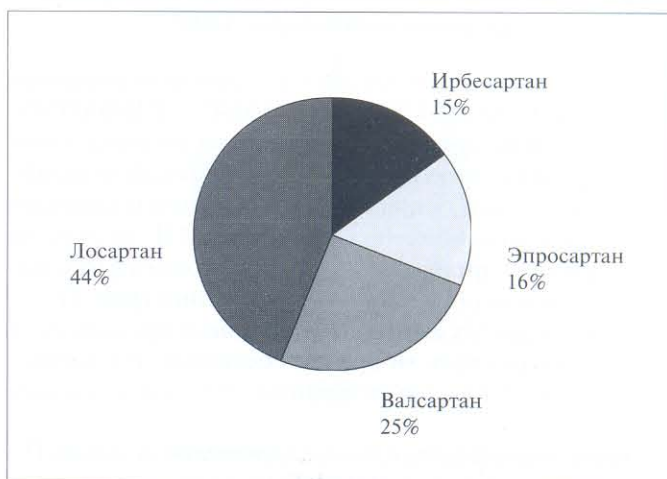


Рис. 7. Частота назначения различных препаратов из группы блокаторов рецепторов АТII

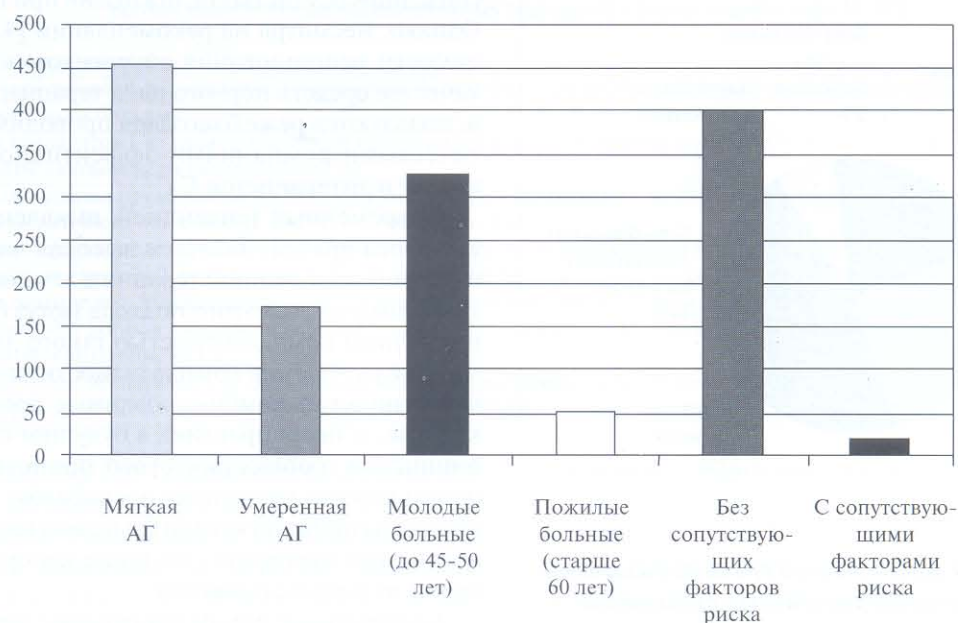


Рис. 8. Тактика назначения антигипертензивных препаратов в виде монотерапии (по данным опроса врачей)

Важно отметить, что в разных регионах России врачи показывают знания и опыт использования новых антигипертензивных средств, например иАПФ - фозиноприла, квинаприла, моэксиприла; β -адреноблокаторов - бетаксолола, небиволола; антагониста Ca^{++} - лацидипина. Положительные сдвиги наблюдаются и в использовании рекомендуемых доз антигипертензивных препаратов.

Вместе с тем, прослеживается тенденция к высокой частоте использования иАПФ. Хорошо известны благоприятные фармакодинамические и органопротективные свойства иАПФ, и вместе с тем их высокая стоимость. Возможно, такой выбор врачей связан с более тяжелым контингентом пациентов, которые составляют современную статистику заболеваемости АГ в РФ. Но все-таки при выборе иАПФ необходимо учитывать

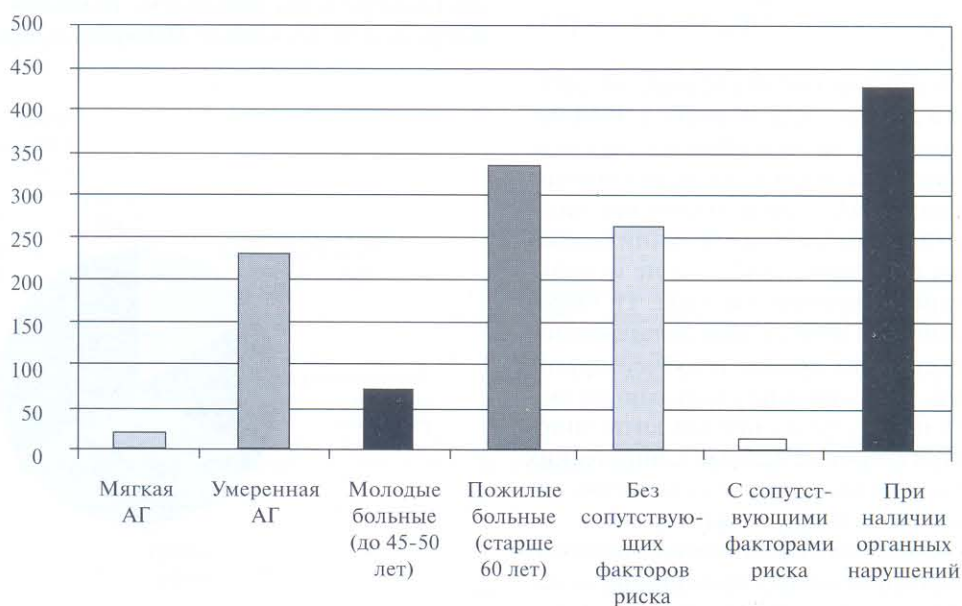


Рис. 9. Тактика назначения комбинированной антигипертензивной терапии (по данным опроса врачей)



Рис. 10. Частота использования врачами различных комбинаций антигипертензивных препаратов (по данным опроса врачей)

их клинические преимущества и ожидаемую экономическую эффективность.

Все вышеописанные особенности фармакотерапии АГ в реальной практике могут свидетельствовать о хорошей информированности врачей в разных городах России и их понимании современных целей лечения при выборе препаратов, несмотря на прессинг фармацевтических компаний. Так, по данным анализа таможенных данных (www.d-vision.ru) за июль 2001 - июль 2002 г., импорт антигипертензивных средств [2] на 27,6% заполнен «старыми» препаратами резерпинного ряда (трирезид К, адельфан-эзидрекс и кристепин); значителен импорт иАПВ (более 32%), а класс антагонистов Ca^{++} на 70% представлен нифедипином короткого действия (рис. 11).

Фармакоэпидемиологические исследования регулярно проводятся и в других странах мира; с этой целью используются опросы врачей общей практики. Так, последние данные показывают, что врачи многих стран в качестве препаратов I-го ряда отдают предпочтение иАПВ и антагонистам Ca^{++} , а в Японии наиболее часто применяют антагонисты Ca^{++} и не используют для монотерапии диуретики (см. табл. 1). Обращают на себя внимание различия в доле антагонистов Ca^{++} в практике российских врачей и врачей других стран. По-видимому, в России еще сказываются последствия «отрицательного бума» против антагонистов Ca^{++} [8], не смотря на новые данные клинических исследований, не подтвердившие роль антагонистов Ca^{++} в неблагоприятном исходе у больных с АГ.

Заключение. Проведенный фармакоэпидемиологический анализ антигипертензивных препаратов, основанный на опросе врачей разных регионов России, показал хороший уровень их подготовленности. Врачи отходят от изолированного лечения АГ и внедряют в медицинскую практику общую оценку риска развития

сердечно-сосудистых осложнений при выборе терапии. Однако, несмотря на рекомендации [4, 5, 6] о необходимости использования диуретиков и β -блокаторов в качестве средств первого ряда терапии, эти препараты используются реже благодаря проводимому фармацевтическими компаниями эффективному маркетингу иАПВ и антагонистов Ca^{++} .

Современный тенденцией, выявленной в результате опроса врачей, является высокая частота применения комбинированной терапии в лечении больных с АГ. Но преимущества этого подхода могут быть сведены на нет худшей комплаентности такого лечения больными. Для улучшения комплаентности лечения часть врачей использует комбинированные препараты в одной капсуле, и такая практика в будущем сохранится. Медицинское сообщество готово принять новые комбинации хорошо изученных препаратов; некоторые специалисты приветствовали бы появление капсул, содержащих три препарата, но такие капсулы в настоящее время не разрабатываются.

Современное медикаментозное лечение АГ в РФ определяется в основном рекомендациями ВНОК (2001 г.). Однако некоторые специалисты стремятся прекратить изолированное лечение артериальной гипертонии и внедрить в медицинскую практику общую оценку риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Так, известно, что артериальную гипертонию следует лечить вместе с другими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, например гиперлипидемией. Специалисты полагают, что такой общий подход повысит качество диагностики и лечения обоих состояний.

Благодарность. Мы благодарим всех врачей, принявших участие в исследовании ПИФАГОР. Особую признательность мы выражаем: Пьянкову В.А. (г. Киров), Конради А.О. (г. Санкт-Петербург), Сулейманову С.Ш.

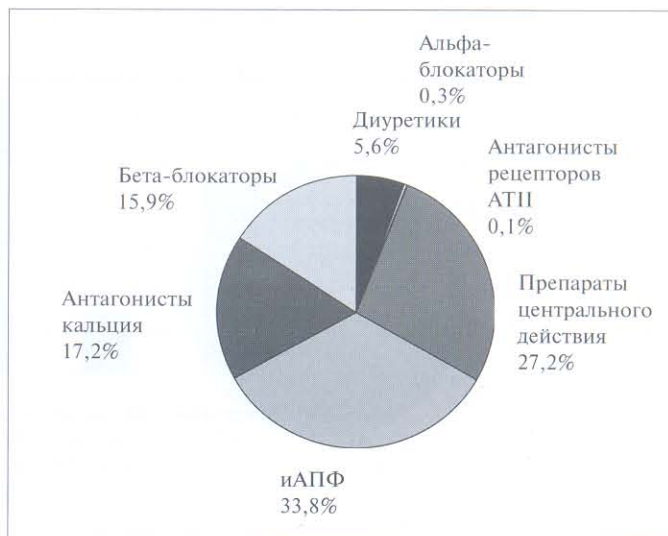


Рис. 11. Импорт антигипертензивных препаратов (июль 2001 - июль 2002 г.)

Таблица

Тактика применения антигипертензивных препаратов в разных странах мира [9-17]

Страна	Основные тенденции
Англия	Из препаратов I-го ряда используются бета-блокаторы и диуретики; антагонисты Ca ⁺⁺ назначаются только отдельным категориям больных.
Германия	Из препаратов I-го ряда врачи общей практики предпочитают использовать антагонисты Ca ⁺⁺ , а специалисты – иАПФ (антагонисты рецепторов АП II).
Испания	Монотерапия применяется до 80%; комбинации двух препаратов – до 20%, комбинации трех препаратов – менее 3%. Наиболее часто назначаются иАПФ и антагонисты Ca ⁺⁺ .
Италия	Монотерапия используется в 65% случаев; наиболее часто назначаются иАПФ и антагонисты Ca ⁺⁺ .
США	Среди препаратов I-го ряда – иАПФ и антагонисты Ca ⁺⁺ занимают более 50%. Разные тактики назначения препаратов: увеличение доз, замена на препараты внутри группы и на другие классы, их комбинации.
Франция	Более 50% занимает комбинированная терапия (2-3 препарата). Из препаратов I ряда наиболее часто применяются иАПФ и антагонисты Ca ⁺⁺ .
Япония	В качестве препаратов I-го ряда антагонисты Ca ⁺⁺ назначаются более чем в 60% случаев, второе место занимают иАПФ; диуретики не используются для монотерапии. Комбинированная терапия не популярна среди врачей.

(г. Хабаровск), Бикулову Т.В. (г. Красноярск), Кузиной В.Б. (г. Н. Новгород), Лещинскому Л.А. (г. Ижевск), Латфулину И.А. (г. Казань), Фокиной Е.Г. (г. Екатеринбург), Поздняковой О.А. (г. Краснодар), Коцу Я.И. (г. Оренбург), Галяутдинову Г.С. (г. Оренбург), Черкашиной А.Л. (г. Иркутск), Недогаде С.В. (г. Волгоград), Кетовой Г.Г. (г. Челябинск), Филиппенко Н.Г. (г. Курск), Горб Г.И. (г. Тольятти), Бажановой Н.О. (г. Ярославль), Кацу Я.А. (г. Саратов), Гончаренко Л.В. (г. Южно-Сахалинск), Борисовой П.С. (г. Иваново), Савиной В.В. (г. Тверь), Шалаевой С.В. (г. Тюмень), Ягоде А.В. (г. Ставрополь), Минаеву Н.В. (г. Рязань), Галашевской Л.А. (г. Архангельск), Кастаняну А.А. (г. Ростов-на-Дону), Миллеру О.Н. (г. Новосибирск), Атаеву М.Г. (г. Махачкала), Подхомутиковой В.М. (г. Новокузнецк), Матвееву С.А. (г. Рязань), Быкову Г.И. (г. Владивосток), Лукьянчикову В.Ф. (г. Хабаровск), Фатенковой В.Н. (г. Самара), Карпову Р.С. (г. Томск), Мордовину В.Ф. (г. Томск), Медникову О.И. (г. Москва).

Abstract

The analysis of antihypertensive drugs use was carried out among of the doctors in different regions of Russia. It has shown a condition their knowledge and the ways of the further improvement for treatment of the patients with

hypertension. Nevertheless the recommendations regarding diuretics and (-blockers use as the first line therapy, these preparations are used less. The pharmaceutical companies make effective marketing for ACE inhibitors and Ca⁺⁺ channel blockers. The doctors usually prefer combination with a few drugs for treatment of hypertension and its complications, but the advantages of this approach can bring to worse tolerance by the patients. For better treatment some of the doctors use a combination of preparations in one capsule, and such practice in the future will be kept. The medical community is ready to accept new combinations of the well investigated preparations; some experts would welcome occurrence of capsules with three preparations, but such capsules now are not developed. Contemporary treatment of hypertension in Russian Federation is determined in the basic recommendations of Russian scientific society of cardiology, 2001. However some experts aspire to stop the isolated treatment hypertension and to introduce a general estimation of risk for development of cardiac diseases. It is well known, that hypertension should be treated with other risk factors, e.g. dyslipidaemia. The experts believe, that such general approach will raise quality of diagnostics and treatment of both condition.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захаревич О.А., Леонова М.В. Фармакоэпидемиологическое исследование приверженности врачей к назначению гипотензивных лекарственных средств // Качественная клиническая практика, 2001, № 1, с. 61-64.
2. Импорт лекарственных препаратов июль 2001 - июль 2002 г., www.d-vision.ru
3. Здоровье населения России и деятельность учреждений здравоохранения 1998 (1999) г. (статистические материалы). М., 1999 (2000).
4. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов. Российский национальный конгресс кардиологов, Москва, 11 октября 2001 г. www.cardiolog.ru/medical/recom-artgip.asp
5. World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension, WHO/ISH Guidelines Subcommittee, 1999.
6. The Sixth Report of Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, 1997. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute Report No. 98-4080.
7. Опросник ПИФАГОР // Качественная клиническая практика, 2002, №1, с. 115-116.
8. Psaty B.M., Heckbert S.R., Koepsell T.D. et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. JAMA 1995; 274 : 620-5.
9. Ambrosioni E. et al. Patterns of hypertension management in Italy; results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. Journal of Hypertension. 2000; 18 : 1691-1699.
10. Crucitti A et al. Use of antihypertensive drugs in Italian hospitals. Pharmacological Research. 1999; 41(2) : 249-253.
11. Gasse C. et al. Population trends in antihypertensive drug use: Results from the MONICA Augsburg project 1984-1995. Journal of Clinical Epidemiology. 1999; 52 : 695-703.
12. Gasse C. et al. Assessing hypertension management in the community: trends of prevalence, detection, treatment, and control of hypertension in the MONICA project, Augsburg. 1984-1995. Journal of Human Hypertension. 2001; 15 : 27-36.
13. Lapeyre-Mestre M. et al. Consumption of antihypertensive agents in obese patients: a cross sectional study in a sample of 3,291 wage earners in the Toulouse region. Archives des Maladies du Coeur. 2000; 93 : 925-929.
14. Puras A. et al. Prevalence, awareness and control of hypertension in a Spanish population. European Journal of Epidemiology. 1998; 14 : 31-36.
15. Aranda P. et al. Use and adverse reaction of antihypertensive drugs in Spain. Part I of the RAAE study. Blood Pressure Supplement. 1997; 1 : 11-16.
16. Jabary N.S. et al. The use of antihypertensive therapy in Spain (1986-1994). American Journal of Hypertension. 2000; 13 : 607-610.
17. Saruta T. Hypertension in Japan. Nikkei Medical. 2001; 7 : 58-63.

Клинико-экономическая оценка эффективности лечения больных с эпилепсией

Ю.Б. Белоусов, А.Б. Гехт, Л.Е. Мильчакова, Белоусов Д.Ю., А.В. Быков
Российский государственный медицинский университет, г. Москва

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы. Во всем мире заболеваемость эпилепсией составляет 0,5-0,7/1000 чел., распространенность 5-10/1000 чел., не менее одного припадка в течение жизни переносят 5% населения, у 20 - 30% больных заболевание является пожизненным. По данным ВОЗ, отсутствие должной информации об эпидемиологических характеристиках эпилепсии во многих странах обуславливает существенные недостатки организации медицинской помощи. Более 75% из 40 млн. больных эпилепсией в мире не получают адекватного лечения. Альтернатив фармакотерапии немного и они включают такие виды лечения, как хирургия, стимуляция блуждающего нерва и кетогенная диета. В настоящее время профилактических мер по предотвращению развития эпилепсии не существует. Противозепилептические препараты первого и второго поколений, скорее всего, успешны только в подавлении остро возникающих припадков, а также симптомов, связанных с хронически протекающей, основной болезнью. По оценке компании IMS объем продаж противозепилептических препаратов в России за 12 месяцев составил 12 238 миллионов долларов (на июль 2002 года в ценах компаний производителей). Надо отметить, что рынок растет довольно быстро благодаря увеличению доли больных, которые начинают лечиться более современными и эффективными средствами. В российской медицинской практике преимущественно назначают препараты первой линии терапии - вальпроаты и карбамазепин - и, несмотря на доступность нескольких генериков (копий), в основном оригинальные препараты (брендные названия): ДЕПАКИН, ДЕПАКИН-ХРОНО, ТЕГРЕТОЛ. Такое предпочтение брендов совпадает с интересом врачей к биодоступности лекарственных форм, т.к. существует лишь тонкая грань между эффективностью и неэффективностью, между терпимыми побочными действиями и токсичностью, что делает существенным назначение пациенту оригинального (брендowego) препарата.

Цель исследования - оценить клинико-экономическую эффективность различных схем терапии эпилепсии.

Материалы и методы. В ходе исследования предполагалось проанализировать структуру затрат, связанных с лечением эпилепсии в РФ: затраты на препараты, амбулаторное и госпитальное лечение; сравнить имеющиеся данные об эффективности терапии, полученные на российской популяции с результатами международных исследований. За основные критерии эффективности были взяты: процент ремиссий, тяжесть и частота припадков и улучшение качества жизни.

В ходе исследования был проведен расширенный информационный поиск в биомедицинских базах данных Medline, Embase, RxList, Cochrane Collaboration, «Российская медицина», списках литературы оригинальных обзоров и статей; проводился анализ реферативных данных; отбирались публикации, содержащие информацию о клинических исследованиях, обзоры о применении противозепилептических средств; анализировались данные, предоставленные производителями

лекарственных средств, официальные документы Министерства здравоохранения РФ. При подборе ценовых параметров использовались следующие источники: «Тарифы на медицинские услуги, предоставляемые взрослому населению в соответствии с Московской городской программой обязательного медицинского страхования, 2001 г.» и информационный бюллетень «Медицина (медицинские препараты, оборудование, услуги)» агентства «Мобиле», «Фармацевтический бюллетень».

Расчет эпидемиологических показателей основывался на данных Госкомстата РФ, при этом проводилась стратификация популяции по трем возрастным группам: взрослые, подростки (15-17 лет) и дети (0-14 лет). Проводился опрос специалистов об их приверженности к диагностике и различным схемам терапии эпилепсии. В приведенных расчетах учитывались прямые медицинские затраты на терапию эпилепсии. В связи с отсутствием точных эпидемиологических данных не учитывались различные осложнения во время лечения противозепилептическими препаратами.

Потери валового внутреннего продукта (ВВП), связанные с нетрудоспособностью, оценивались на основе данных о заболеваемости эпилепсией в группах трудоспособного населения и данных о среднем ВВП на душу населения [12, 13]. Не учитывались различия по полу и региону. Расчет потерь ВВП проводился только для лиц трудоспособного возраста в течение одного года и учитывал потери ВВП по данным эпидемиологических исследований.

Оценка затрат на терапию противоэpileптических препаратами (ПЭП) проводилась из расчета среднесуточной дозы лекарственных средств. Выбор субпопуляций больных для дальнейшей оценки осуществлялся по результатам анализа пациентов, обратившихся в лечебно-профилактические учреждения по болезням нервной системы (эпилепсия, эпилептический статус) по данным Минздрава и Госкомстата РФ за 2000 г. В расчетах учитывалась разнородность больных по типу припадков. По данным исследования качества жизни больных с эпилепсией [14, 16] было проведено анализ затрат и эффективности (CEA) и анализ затрат и полезности (CUA). При этом учитывалась среднесуточная доза препаратов как в моно-, так и в политерапии до и после оптимизации лечения.

В расчетах использован обменный курс 1 долл. США = 30 руб.

Результаты исследования

Эпидемиология. Несмотря на методологические проблемы эпидемиологических исследований, большинство опубликованных оценок уровней распро-

страненности и заболеваемости эпилепсии укладываются в пределах довольно узкого ряда. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в г. Москве с 1997 по 2000 г., распространенность эпилепсии составила 2,34 на 1000 населения, заболеваемость в среднем — 0,12 человек в год на 1000 населения [11]. Врачи платных медицинских учреждений оценивают заболеваемость как более высокую, что связано со стремлением больных обращаться в платные заведения и к частнопрактикующим врачам. Несмотря на то, что заболевание традиционно ассоциируется с группами населения детского и подросткового возраста, специалисты предвидят рост распространенности эпилепсии среди лиц старшего возраста [10].

В России эпидемиологических исследований по данной проблеме проведено мало. При расчете уровней распространенности и заболеваемости мы использовали опубликованные данные Госкомстата РФ за 2000 г. [12]. На коэффициенты заболеваемости и распространенности, скорее всего, влияют изменения популяции, а также сравнительный рост, ожидаемый в старших возрастных группах популяции в целом.

Стоимость заболевания. Врачи отмечают, что цена лекарства играет большую роль в изменении схем лечения эпилепсии. Многие опрошенные специалисты упоминают российскую тенденцию сокращения медицинских расходов и низкий уровень жизни населения. Эти невропатологи, практикующие большей частью в специализированных академических медицинских центрах, персонально сталкиваются с давлением обще-

Таблица 1
Распространенность населения по данным обращаемости в лечебно-профилактические учреждения по болезням нервной системы (эпилепсия, эпилептический статус) (Госкомстат РФ, 2000) [12]

Зарегистрировано больных								
Взрослые			Подростки (15-17 лет)			Дети (0-14 лет)		
абсолютные числа	% абс.	на 100 тыс. соотв. населения	абсолютные числа	% абс.	на 100 тыс. соотв. населения	абсолютные числа	% абс.	на 100 тыс. соотв. населения
146736	3,3	132	25083	4,7	346,2	94746	5,8	359,3

Таблица 2
Заболеваемость населения с диагнозами «эпилепсия», «эпилептический статус», установленными впервые в жизни в ЛПУ (Госкомстат РФ, 2000) [12]

Зарегистрировано больных с диагнозом, установленным впервые в жизни						
Взрослые			Подростки (15-17 лет)		Дети (0-14 лет)	
абсолютные числа	% к абс.	на 100 тыс. соотв. населения	абсолютные числа	на 100 тыс. соотв. населения	абсолютные числа	на 100 тыс. соотв. населения
17102	1,25	15,4	3864	53,3	18238	69,2

ственного мнения против выбранной ими медикаментозной терапии. Все специалисты высказывают мнение о том, что цена лекарства является действительно важным фактором в подборе лечения для определенных групп населения. Стоимость лекарств и расходы на лечение становятся все более важными факторами для врачей первичной медико-санитарной помощи при лечении эпилепсии. Независимое исследование, выполненное в нескольких европейских странах, определило, что прямые и не прямые расходы на лечение индивидуальных больных эпилепсией возрастают прямо пропорционально к частоте припадков у них [1]. В России исследования стоимости заболевания (Cost-of-Illness/COI) эпилепсией пока не проводились.

В то время как большинство больных эпилепсией довольно быстро и сравнительно низкой ценой достигают ремиссии, 20-30% больных эпилепсией, трудно поддающейся лечению, берут на себя большую часть прямых медицинских расходов. Больные, не восприимчивые к лечению, требующие постоянной терапии, частых посещений врача и непрерывного медицинского ухода, составляют примерно 75% всех прямых расходов, относящихся к эпилепсии. В популяции больных, резистентных к лечению, прямые расходы еще выше у пациентов, страдающих эпилепсией и имеющих сопутствующие болезни, такие как олигофрения, церебральный инсульт, депрессия.

В клинической практике цена становится менее существенным вопросом для рефрактерных больных; это меньший процент популяции, который имеет мало подходящих терапевтических альтернатив. Так, ламотриджин и другие дорогостоящие лекарства назначаются тяжелым больным, но относительно редко применяются у пациентов с легко контролируемыми припадками. Хотя специалисты говорят, что хотели бы видеть больше выполненных исследований на тему стоимость/эффективность, эффект цены в медицинской практике, как кажется, имеет большее влияние на первичном уровне лечения. Вообще говоря, по данным опроса, врачи сталкиваются преимущественно с неподдающейся лечению популяцией. Осознавая стоимость терапии, они очень стеснены при выборе лекарств.

Амбулаторные и госпитальные случаи. Амбулаторным больным для подбора противосудорожной терапии необходимо в среднем три посещения невролога, которые занимают 1,5 мес. Стоимость амбулаторных визитов к неврологу, рассчитанная по «Тарифам на Московские городские стандарты амбулаторной помощи взрослого населения по программе обязательного

медицинского страхования, 2001 г.» в среднем составляет 862,63 руб. (или 28,75 долл. США).

Больные эпилепсией находятся в стационаре для подбора противосудорожной терапии в среднем 21-60 дней. Для структуры затрат в системе здравоохранения РФ характерна низкая доля госпитальных расходов. Стоимость койко-дня включает прямые медицинские затраты, связанные с оплатой труда медицинского персонала, коммунальными расходами, питанием пациентов, амортизацией мебели и мягкого инвентаря. В стоимость койко-дня мы включили стоимость диагностических процедур и терапевтических манипуляций, рассчитанной по «Тарифам на Московские городские стандарты помощи взрослого населения по программе обязательного медицинского страхования, 2001 г.». Стоимость медикаментозной терапии в расчет не бралась. Таким образом, стоимость госпитализации больного с эпилепсией составляет в среднем от 5062 руб. (21 день) до 12 862 руб. (60 дней), или 170 и 428 долл. США соответственно (в среднем 8960 руб., или около 300 долл. США). Эти цифры сопоставимы с годовой стоимостью многих ПЭП.

Более 3% общей распространенной популяции эпилепсии госпитализируется каждый год. Госпитализация часто обусловлена припадком или обследованием по поводу припадков, включая тех, у кого диагноз установлен впервые. Количество госпитализированных больных может достигать 9 тыс. пациентов в год, средняя стоимость госпитализаций которых составляет около 80 млн. руб., или 2,7 млн. долл. в год. Кроме того, больные эпилепсией подвержены несчастным случаям, возникающим вследствие травм, таким как ожоги или дорожно-транспортный травматизм. Специалисты полагают, что эти несчастные случаи происходят только у небольшого количества пациентов, госпитализированных в данный год. Часть пациентов имеет ту или иную группу инвалидности. Большинство больных эпилепсией не испытывают симптомов между припадками, но во время припадков становятся нетрудоспособными. Однако в связи с тем, что периоды припадков короткие, нетрудоспособность при эпилепсии вызвана, в основном, ограничениями, которые создают больным врачи, опекуны или даже сами больные (из-за страха, что припадок случится в неподходящее время).

Экономические потери ВВП, связанные с эпилепсией. Оценка потерь валового внутреннего продукта (ВВП) в РФ, связанная с нетрудоспособностью, проводилась на основе данных о заболеваемости эпилепсией в группах трудоспособного населения и данных о среднем ВВП

на душу населения Госкомстата РФ. Не учитывались различия по полу и региону. Расчет потерь ВВП проводился только для лиц трудоспособного возраста в течение одного года. При этом проводилась стратификация популяции по трем возрастным группам: взрослые, подростки (15-17 лет) и дети (0-14 лет), причем подростки и дети не включались в расчеты. По опубликованным материалам Минздрава и Госкомстата РФ в 2000 г., заболеваемость населения, по данным обращаемости в лечебно-профилактические учреждения, по эпилепсии и эпилептическому статусу в абсолютных числах составила у взрослых 146 736 случаев, а заболеваемость населения с диагнозами «эпилепсия», «эпилептический статус», установленными впервые в жизни в ЛПУ, — 17 102 случая (табл. 1, 2).

Среди взрослых больных эпилепсией, физически способных работать, 20-30% остаются безработными [5], а это около 30-44 тыс. взрослого населения. Сред-

ний ВВП в РФ составляет 1500 долл. США в год на человека [13], поэтому только у этих больных эпилепсия приводит к недополученному ВВП в размере 45-66 млн. долл. в год (в среднем 55,5 млн. долл. США).

Таким образом, эпилепсия является достаточно серьезной социально-экономической проблемой, приводящей к значительным экономическим потерям в обществе.

Оценка годовой стоимости ПЭП. Выбор специфической медикаментозной терапии при лечении эпилепсии зависит от клинического типа припадка у пациента. Нами произведен расчет годовой цены препарата путем коррекции его стоимости в пересчете на 1 мг на 1 кг, к среднесуточной дозе и средней продолжительности лечения. Стоимость препаратов рассчитывалась исходя из средней оптовой стоимости лекарственных средств, взятых из следующих источников: информационный бюллетень «Медицина (медицинские препараты, оборудование, услуги)» агентства «Мобиле», «Фармацевтический бюллетень».

Нами проведена оценка длительности лечения для каждого препарата в отдельности, пользуясь данными опроса специалистов, в которых показано использование препаратов в зависимости от специфики лечения эпилепсии. Цены на препараты снижены на 25% в расчете на несоблюдение больным режима и схемы лечения.

В табл. 3 мы подсчитали годовую стоимость монотерапии наиболее применяемых препаратов терапии 1-й линии для лечения того или иного припадка.

При анализе минимальных затрат (СМА) на терапию (1-я линия) у пациентов с парциальными припадками наименьшей стоимостью терапии обладает фенитоин (Дифенин) и карбамазепин (Финлепсин); у пациентов с генерализованными и с неклассифицируемыми припадками — вальпроевая кислота (Депакин).

Фармакоэкономический анализ терапии эпилепсии. Клиническая ценность каждого лекарственного препарата определяется его эффективностью, переносимостью и безопасностью. В связи с появлением большого количества препаратов на фармацевтическом рынке у медицинских работников имеется возможность выбора оптимальной терапии с точки зрения фармакоэкономической оценки.

Приемлемое соотношение стоимости и эффективности (СЕА) и/или стоимости и полезности (СУА) в РФ стали необходимым условием для включения в лекарственные формуляры, дотируемые государством.

Фармакоэкономический анализ ПЭП проводился с использованием промежуточных данных исследования

Таблица 3
Средняя величина годовой стоимости ПЭП

Препараты	Средняя стоимость/год, долл. США
Дифенин ^a	10
Финлепсин ^b	78,64
Тегретол ^b	150,55
Депакин ^c	191,78
Депакин-Хроно ^d	276,52
Ламиктал ^e	902,72
Фенобарбитал ^f	2,23
Суксилеп ^g	98,12

Примечания: стоимость оценивали, исходя из усредненных цен на основании стандартного режима дозирования:

^a — годовая стоимость фенитоина основана на средней суточной дозе 500 мг/сут и средней продолжительности лечения 250 дней;

^b — годовая стоимость карбамазепина (Финлепсин, Тегретол) основана на средней суточной дозе 1000 мг и средней продолжительности лечения 224,7 дней;

^c — годовая стоимость вальпроевой кислоты (Депакин) основана на средней суточной дозе 2000 мг/сут и средней продолжительности лечения 223 дня;

^d — годовая стоимость Депакин-Хроно основана на средней суточной дозе 2000 мг/сут и средней продолжительности лечения 223 дня;

^e — годовая стоимость ламотриджина (Ламиктал) основана на средней суточной дозе 400 мг/сут и средней продолжительности лечения 217 дней;

^f — годовая стоимость фенобарбитала основана на средней суточной дозе 200 мг/сут и средней продолжительности лечения 223 дня;

^g — годовая стоимость этосуксимида (Суксилеп) основана на средней суточной дозе 1000 мг/сут и средней продолжительности лечения 223 дня.

Таблица 4

Сравнительная оценка стоимости с эффективностью и полезностью применения различных схем лечения у больных эпилепсией

Препараты, руб.	Коэффициент							
	СЕАр, тяжесть припадков	СЕАм, тяжесть припадков	СЕАр %, ремиссии	СЕАм %, ремиссии	СЕАр, частота припадков	СЕАм, частота припадков	СUAр, КЖ	СUAм, КЖ
Тегретол	0,096 р.	0,460 р.	0,059р.	0,170р.	0,071р.	1,769р.	0,248р.	0,833р.
Финлепсин	0,068 р.	0,278 р.	0,042р.	0,099р.	0,049р.	1,100р.	0,173р.	0,496р.
Депакин 300	0,253 р.	0,687р.	0,191р.	0,307р.	0,234р.	0,443р.	0,856р.	1,585р.
Депакин-Хроно	0,232 р.	0,607р.	0,182р.	0,282р.	0,228р.	0,425р.	0,724р.	1,316р.

Примечание: т — монотерапия, р — политерапия, КЖ — качество жизни.

по оценке качества жизни больных в группах поли- и монотерапии [14-16].

На основании данных обследования у больных была диагностирована парциальная эпилепсия (преимущественно височной и лобной локализации), установленная в соответствии с Международной классификацией эпилепсий и эписиндромов (1998) [3, 9].

Данное исследование показывает большую эффективность монотерапии по сравнению с нерациональной политерапией, а также иллюстрирует мнение опрошенных врачей в необходимости применения инновационных ПЭП, т.к. такое предпочтение совпадает с интересом к биодоступности генериковых лекарственных форм. При оценке качества жизни больных эпилепсией положительный результат превалирует у вальпроатов, причем наибольший - у Депакин-Хроно из-за его возможности поддерживать необходимую концентрацию в крови в течение 12 ч (даже если пациент и забыл принять таблетку, то при приеме ретардированной формы вальпроатов (Депакин-Хроно) полученная доза перекрывает пик снижения концентрации в крови, чего невозможно добиться от ретардированной формы карбамазепинов.

Среднегодовая стоимость препаратов в группе политерапии (до оптимизации лечения) составляла около 4700 руб. (156,66 долл. США); но т.к. припадки не контролировались, а их количество достигало 48 в год, то политерапия не была эффективной и эта сумма была потрачена впустую. Если взять количество пациентов, получавших политерапию в течение трех лет, то на неэффективную лекарственную терапию было затрачено около 1,4 млн. руб. (около 47 тыс. долл.). Далее для расчетов использовались средние данные стоимости по препаратам в составе политерапии. Например, для Депакина 300 до оптимизации в составе политерапии средняя суточная стоимость составила 10,074 руб.

Среднегодовая стоимость в группе монотерапии,

назначенной после оптимизации обследования, больным, ранее не принимавших ПЭП, составляла для карбамазепинов: Финлепсин — 2409 руб., Тегретол — 4197 руб.; для вальпроатов: Депакин-Хроно — 7205 руб., Депакин — 7520 руб.

Вывод. Полученные данные показывают, что при включении карбамазепинов или вальпроатов в монотерапию и при подборе доз у всех пациентов снизилась тяжесть и частота припадков, увеличился процент ремиссий и показатели качества жизни. Показатели «стоимости/эффективности» и «стоимости/полезности» были наилучшими в группе карбамазепинов - у Финлепсина, а в группе вальпроатов — у Депакина-Хроно.

Увеличившийся процент ремиссий позволит сэкономить для общества дополнительные средства за счет меньшего количества амбулаторных визитов к неврологу и снижения количества койко-дней. При применении Депакина-Хроно общее количество припадков снижается в среднем с 48 до 1,5 в год (у Депакина - с 48 до 2). Данный эффект пролонгированной формы вальпроатов (Депакина-Хроно) связан с его фармакокинетическими свойствами. Если больной и забыл принять таблетку, то при приеме Депакина-Хроно его пролонгированное 12-часовое действие позволяет избежать пикового снижения концентрации и соответственно эпилептических припадков, чего невозможно добиться от ретардированной формы карбамазепинов. Это уменьшает необходимость посещения невропатолога для подбора терапии. По оценкам опрошенных специалистов количество визитов уменьшается вдвое, что позволяет дополнительно сэкономить до 1725 руб. в год на одного пациента (около 57,5 долл. США в год).

Более того, около 3% больных госпитализируются каждый год, а стоимость госпитализации больного с эпилепсией составляет в среднем от 5062 руб. (21 день) до 12 862 руб. (60 дней), или 170 и 428 долл. США соот-

ветственно (в среднем 8960 руб., или около 300 долл. США). Эти цифры сопоставимы с годовой стоимостью многих ПЭП. При приеме Депакина-Хроно снижается количество припадков до 1,5 в год, а, следовательно, и госпитализаций минимум в 2 раза (по сравнению с обычными формами вальпроатов; в группе монотерапии - до 2 в год).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что переход с вальпроевой кислоты на Депакин-Хроно выгоден как для пациентов, так и для общества в целом.

Abstract

Due to the lack of relevant economic data the particular interest is to evaluate burden of epilepsy cost in Russia including both direct (medical) costs, depending on healthcare utilization, and indirect costs associated with work losses, illustrate the value of up-to-date products beyond efficacy and safety, in order to support their market access and their life cycle management. Retrospective Health Economics and Outcomes study in order to estimate the global costs associated with epilepsy per year; estimating the sequence of annual costs of epilepsy for newly diagnosed patients and assess the impact of the therapy on the QoL of patient with partial epilepsy. The cost of outpatient visit

to the neurologist is about \$28,75. Over 9000 patients are hospitalized for 21-60 days to choose anticonvulsive therapy. The cost of hospital care varies from \$170 up to \$428. The average total cost of hospitalization is about \$2,7 million per year.

According to MoH and State Statistics Committee the incidence of epilepsy was 146,736 cases in adult population. Primary set diagnosis of epilepsy and epileptic status accounted 17,102 cases in 2000. About 30-44 thousand unemployed epileptics receive \$45-66 million of GDP per year less.

Average annual drugs cost in polytherapy group accounted as \$156,66. The lowest cost of first line therapy in patients with partial seizures was demonstrated for carbamazepine, with generalized and undetermined seizures - for valproic acid. The best indexes of «cost/effectiveness» and «cost/utility» were in the group treated with carbamazepine (Finlepsin) and in valproate group (Depakine chrono). The number of seizures in patients receiving Depakine chrono decreases to 1,5 per year and the number of hospitalization is less in twice, that allows additional economy about \$300,000 per year. Economic benefits of transition from valproic acid to Depakine chrono are \$4,61 million a year. So transition from valproic acid to Depakine chrono is advantageous for patients with generalized and undetermined seizures and for the society in the whole.

ЛИТЕРАТУРА

1. Begley C.E. et al. «The cost of epilepsy in the United States: an estimate from population-based clinical and survey data». *Epilepsia* 2000; 41(3): 342-351.
2. Boyle C.A., Decouff P., Yeargin-Allsopp M. Prevalence and health impact of developmental disabilities in US children. *Pediatrics* 1994, Mar 93:399-403.
3. Brodi M.J.D. et al. Международные новости эпилепсии // Информационный бюллетень Международного бюро эпилепсии, 1998, март-апрель, с. 131.
4. Carpay H.A. Disability Due to Restrictions in Childhood Epilepsy. *Dev Med Child Neurol*, 39:521, 1997.
5. Cockerell O.C. Mortality from Epilepsy: Results from a Prospective Population-Based Study. *Lancet*, 344:918, 1994.
6. Cramer J., Perrine, O., Devinsky, K., Meador. A brief questionnaire to screen for quality of life in epilepsy / *The QOLIE 10 / Epilepsia* 1996, Vol. 37, p. 577-582.
7. Cramer J.A. Quality of life and compliance. In: Trimble M.R., Dodson W.E., eds. *Epilepsy and Quality of Life*. New York: Raven Press, 1994.
8. Devinsky O. Quality of life with Epilepsy. In: *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*, 2nd ed. Elanor Wyllie. Baltimore, 1996.
9. International League Against Epilepsy Commission Report. Commission of European Affairs: Appropriate Standards of Epilepsy Care across Europe // *Epilepsia*, 1997, V. 38, N 11, p. 1245-1250.
10. Jallon P., Loiseau P. Epileptic seizures and epilepsies in the elderly. *Syntelabo-Winthrop*, 1995.
11. Тихт А.Б., Гусев Е.И., Куркина И. и др. Эпидемиология эпилепсии в г.Москве // 23 Int. Epilepsy Congress, 1999.
12. Здоровье населения РФ и деятельность учреждений здравоохранения в 2000 г. (статистические материалы). М., 2000.
13. Правительство РФ, 2000 г., www.government.gov.ru
14. Тихт А.Б. Оценка качества жизни больных с эпилепсией. IX конгресс «Человек и Лекарство». М., 2002.
15. Тихт А.Б., Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Мильчакова Л.Е. Фармакоэкономические аспекты эпилепсии. III Всероссийский конгресс «Фармакоэкономика на рубеже третьего тысячелетия». М., 2001.
16. Guekht A., Gusev E., Belousov Y., Bykov A., Dzugaeva F., Milchacova L., Mitrokhina T. Quality of Life (QoL) and pharmacoeconomics aspects in patient with symptomatic localization-related epilepsies (SLE) in Moscow. V ISPOR European Congress, November, 2002, Rotterdam, The Netherlands

Клинико-экономическая оценка антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций

А.С. Бекетов, С.В. Сидоренко, В.В. Писарев, Р.М. Комаров

Государственный научный центр по антибиотикам, г. Москва
Альянс клинических микробиологов и химиотерапевтов, г. Москва

Актуальность.

Термин «интраабдоминальная инфекция» используют для обозначения широкого спектра инфекций, которые, как правило, вызываются микроорганизмами, колонизирующими ЖКТ и проникающими в другие, обычно стерильные, области брюшной полости. С клинических позиций планирования программы антибактериальной терапии, целесообразно выделение двух основных категорий интраабдоминальных инфекций - неосложненных и осложненных [1].

При неосложненных инфекциях отсутствуют признаки перитонита и выраженной системной воспалительной реакции. Они не требуют длительной антибактериальной терапии после операции, назначение антибиотиков носит в основном профилактический характер (предупреждение послеоперационной инфекции).

Осложненные инфекции характеризуются той особенностью, что инфекционный процесс распространяется за пределы зоны его возникновения, вызывая развитие перитонита и сепсиса или формирование абсцесса в брюшной полости или забрюшинном пространстве [2].

Актуальность интраабдоминальных инфекций определяется тем, что большинство из них относится к жизнеугрожающим состояниям, они являются основной причиной ургентной госпитализации в хирургические стационары. Заболеваемость наиболее распространенной нозологической формой интраабдоминальных инфекций острым аппендицитом колеблется среди различных категорий населения в очень широких пределах - от 10 до 150 случаев на 100 000 населения [25]. Острый аппендицит, дивертикулит и холецистит являются ведущей причиной развития наиболее тяжелой формы интраабдоминальных инфекций - абдоминального сепсиса (табл. 1) [21].

При остром аппендиците частота осложнений и летальность в различных возрастных группах колеблются соответственно от 8 до 20% и от 0,2 до 3% [29]. Летальность при дивертикулитах составляет от 6 до

17% [22]. Более половины людей в возрасте старше 70 лет страдают от желчекаменной болезни [23], при этом у 20% из них развиваются серьезные инфекционные осложнения [24].

Интраабдоминальные инфекции являются одними из самых частых осложнений онкологических заболеваний органов брюшной полости. Так, в США ежегодно регистрируют до 140 000 случаев рака толстой кишки, при этом в 2,6 - 10% случаев развивается перитонит или абсцесс брюшной полости [25, 26].

Широко распространенные в прошлом первичные перитониты в настоящее время частично утратили свое значение. В «доантибиотическую эру» до 10% случаев ургентной госпитализации детей в хирургические стационары были связаны с этой патологией, в настоящее время данный показатель составляет менее 1% [27, 28]. В качестве одной из возможных причин указанных изменений рассматривается широкое применение антибиотиков для лечения инфекций дыхательных и мочевыводящих путей.

Тяжесть течения и потенциальная угроза жизни пациентов определяют то, что значительная часть интраабдоминальных инфекций является абсолютными показаниями к проведению антибактериальной терапии, к ним относятся [2]:

Таблица 1
Непосредственные причины развития абдоминального сепсиса (в %)

Причины	Лица старше 65 лет	Лица моложе 65 лет
Аппендицит	28	61
Дивертикулит	28	6
Холецистит	12	2
Холангит	12	8
Интраабдоминальный абсцесс	9	14
Рак прямой кишки, ишемия кишечника	11	9

- различные формы перитонита любой этиологии;
- деструктивный аппендицит;
- деструктивный холецистит;
- холангит;
- перфорация язвы желудка или двенадцатиперстной кишки с давностью от начала заболевания более 6 ч;
- перфорация или некроз тонкой или толстой кишки любой этиологии;
- инфицированные формы панкреонекроза.

Проведение рациональной антибактериальной терапии, являющейся важным компонентом в комплексном лечении интраабдоминальных инфекций, в современных условиях широкого распространения антибиотикорезистентности является сложной задачей. Основой для выбора схем антибактериальной терапии являются данные о микробиологической активности препаратов, переносимости и фармакокинетики. Абсолютно необходимым является также подтверждение клинической эффективности схем лечения в контролируемых клинических испытаниях.

К настоящему времени в контролируемых клинических испытаниях показана приблизительно равная эффективность многих схем лечения интраабдоминальных инфекций. В этих условиях при выборе препаратов важную роль начинают играть экономические показатели — стоимость лечения. Наиболее надежную информацию о сравнительной стоимости различных схем лечения возможно получить в специальных контролируемых исследованиях. Однако проведение таких исследований сопряжено со значительными временными и финансовыми затратами. В этой связи вполне естественным является предварительное проведение моделирующих исследований. Моделирующие исследования в отличие от других видов фармакоэкономического анализа позволяют интегрировать данные из различных источников.

Учитывая вышеизложенное, значительный практический интерес представляло проведение сравнительного моделирующего исследования по указанной проблеме.

Цель настоящего исследования - провести сравнительную фармакоэкономическую оценку применения ряда современных антибиотиков при интраабдоминальных инфекциях.

Задачи:

- Разработать на основании данных контролируемых клинических исследований модель лечения интраабдоминальных инфекций.
- Рассчитать показатели стоимости лечения интраабдоминальных инфекций различными препаратами.

Методы. В настоящем исследовании была проведена на клинико-экономическая оценка методов антибак-

териальной терапии интраабдоминальных инфекций.

В ходе исследования был проведен расширенный информационный поиск в биомедицинских базах данных, списках литературы оригинальных обзоров и статей. Поиск информации осуществлялся в базах данных MedLine, PubMed, международного Cochrane — сообщества по следующим ключевым словам: «intra-abdominal», «infection», «imipenem», «cefepime», «meropenem», «cefoperazone/sulbactam», «cost-effectiveness», «clinical trials», «pharmacoeconomy». В дополнение к анализу оригинальных статей, систематических обзоров и баз данных в списках литературы полученных публикаций был проведен ручной поиск работ, посвященных сравнительной оценке эффективности и безопасности препаратов сравнения при интраабдоминальных инфекциях, срок публикации — до августа 2002 г.

Отбирались публикации, содержащие информацию о клинических исследованиях, обзоры о применении разных средств для терапии интраабдоминальных инфекций. Для анализа требовались данные о применяемых схемах лечения интраабдоминальных инфекций только средней тяжести (тяжесть состояния больных по шкале APACHE II не более 15 баллов). В анализ не были включены сведения об антибактериальной терапии тяжелых инфекций, поскольку в этих случаях эффективность любого режима антибактериальной терапии далека от удовлетворительной.

Обоснование направления исследований.

Этиология интраабдоминальных инфекций. Поскольку основу любой антибактериальной инфекции составляют данные микробиологического исследования, представляется целесообразным в начале изложения результатов дать информацию о возбудителях интраабдоминальной хирургической инфекции по материалам исследований, проведенных в последнее время.

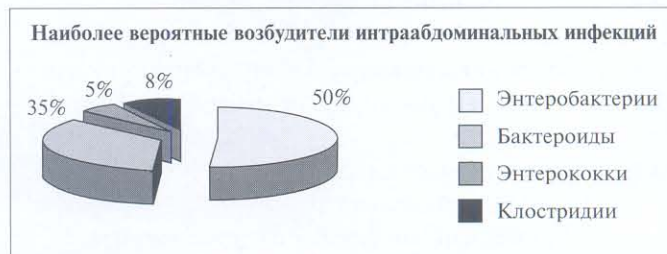
Интраабдоминальные инфекции, как правило, имеют полимикробную этиологию с участием широкого спектра грамотрицательных и грамположительных анаэробных и аэробных микроорганизмов (табл. 2). Ведущую роль играют грамотрицательные возбудители, главным образом энтеробактерии (*E.coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.* и др.), псевдомонады, неспорообразующие анаэробы (особенно *B.fragilis*). Частота выделения грамположительных микроорганизмов составляет менее 30% [1].

В микробиологической структуре интраабдоминальных инфекций, развивающихся в послеоперационном периоде или во время пребывания больного в стационаре, особое значение приобретают нозокомиальные штаммы энтерококков, а также *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *P.aeruginosa*. Эти микроорганизмы от-

Таблица 2
Основные возбудители интраабдоминальных инфекций

Микроорганизмы		Анаэробы
грамотрицательные	грамположительные	
<i>E.coli</i>	<i>Enterococcus spp.</i>	<i>B.fragilis</i>
<i>Klebsiella spp.</i>	<i>Staphylococcus spp.</i>	<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Proteus spp.</i>	<i>Streptococcus spp.</i>	<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Enterobacter spp.</i>		<i>Clostridium spp.</i>
Другие энтеробактерии		<i>Peptococcus spp.</i>
<i>P.aeruginosa</i>		<i>Peptostreptococcus spp.</i>

Диаграмма 1
Частота выявления основных возбудителей интраабдоминальных инфекций [1]



личаются высокой резистентностью к антибиотикам.

Первичный перитонит чаще вызывается *E.coli*, *K.pneumoniae*, пневмококками, стрептококками, реже – анаэробами. Редкое выделение анаэробов при первичном перитоните обусловлено высокой концентрацией кислорода в асцитической жидкости. Часто возбудитель остается неустановленным.

В последние годы в этиологии многих интраабдоминальных инфекций, таких как перитонит, внутрибрюшные абсцессы, деструктивный панкреатит, значительно возросла роль грибов *Candida*, что необходимо учитывать при проведении антимикробной терапии [2].

Возбудителями первичного перитонита, как правило, являются грамотрицательные энтеробактерии. Вто-

ричный перитонит имеет смешанную аэробно-анаэробную этиологию (табл. 3).

Чувствительность. Программа эмпирической антибактериальной терапии инфекций в конкретном медицинском учреждении должна разрабатываться и корректироваться на основании локальных данных о возбудителях и их чувствительности к антибиотикам. Так, например, в условиях РФ могут быть использованы результаты многоцентрового исследования распространения антибиотикорезистентности среди возбудителей внебольничных и госпитальных инфекций [6], в которое наряду с другими антибиотиками был включен цефоперазон/сульбактам (сульперазон) (табл. 4).

Схемы лечения интраабдоминальных инфекций. Схемы антибактериальной терапии интраабдоминальных инфекций разрабатывают исходя из данных об их этиологии. Исторически наиболее ранние схемы лечения указанной патологии основывались на применении различных комбинаций аминопенициллинов (ампициллин, амоксициллин), аминогликозидов (гентамицин, тобрамицин и др.), а также препаратов, обладающих антианаэробной активностью (метронидазол, клиндамицин) [2, 10, 30].

В последующие годы в клинической практике появились антибактериальные средства, обладающие более широким спектром. Так, появление цефалоспоринов II–III поколений позволило упростить схемы комбинированной терапии, заменив этими препаратами аминопенициллины и аминогликозиды.

Таблица 3
Возбудители интраабдоминальных инфекций [2]

Микроорганизмы
Перитонит первичный
- <i>E.Coli</i>
- <i>Klebsiella spp.</i>
- <i>Proteus spp.</i>
- <i>Enterobacter spp.</i>
- <i>S. pneumoniae</i>
- <i>Enterococcus spp.</i>
Перитонит вторичный*
- <i>Enterobacteriaceae</i>
- <i>P. aeruginosa</i>
- <i>Enterococcus spp.</i>
- Анаэробы

Примечание. * – как правило, полимикробной этиологии.

Таблица 4
Чувствительность возбудителей интраабдоминальных инфекций к препаратам исследования [6]

Возбудитель	Чувствительность, %	
	к сульперазону	к имипенему
<i>E.Coli</i>	98,3	99,1
<i>Klebsiella spp.</i>	88,2	98,9
<i>Enterobacter spp.</i>	93,3	100
<i>Staphylococcus spp. (MS)</i>	100	100
<i>B. fragilis</i>	100	98,9
<i>Bacteroides spp.</i>	100	100
<i>Peptococcus spp.</i>	100	100
<i>P.aeruginosa</i>	68,8	46,7

Примечание. MS – метициллин-чувствительные.

Следующие этапы развития схем лечения связаны с появлением препаратов, сочетающих широкий спектр активности в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов с антиаэробной активностью (карбапенемы и защищенные беталактам). Наличие у этих препаратов аэробной и анаэробной активности позволяет применять их в режиме монотерапии при лечении тяжелых интраабдоминальных инфекций, в том числе при абдоминальном сепсисе. Внедрение в медицинскую практику фторированных хинолонов и цефалоспоринов IV поколения еще больше расширило возможности антибактериальной терапии.

Полученные в зарубежных и отечественных исследованиях данные свидетельствуют о возможности проведения монотерапии среднетяжелых интраабдоминальных инфекций. Таким образом, к настоящему времени разработано значительное количество схем комбинированной и монотерапии интраабдоминальных инфекций. Накопленные к настоящему времени клинические данные свидетельствуют о том, что схемы монотерапии, основанные на современных антибиотиках, превосходят по клинической и бактериологической эффективности схемы комбинированной терапии

[14, 16]. Показано, что меропенем превосходит комбинацию цефуроксима с гентамицином [5], имипенем - комбинацию ципрофлоксацина с метронидазолом [19], цефоперазон/сульбактам - комбинацию клиндамицина с гентамицином [3, 4].

Наиболее современные схемы терапии интраабдоминальных инфекций приведены в табл. 5.

Решающую роль для результатов комплексного лечения интраабдоминальной инфекции играет адекватная эмпирическая терапия, т.е. терапия до получения результатов бактериологического исследования у конкретного пациента. Вполне очевидно, схемы эмпирической терапии по своему спектру действия должны охватывать максимально широкий спектр возможных этиологических агентов и активность в отношении антибиотикорезистентных микроорганизмов. Этому требованию в наибольшей степени удовлетворяют схемы лечения, основанные на карбапенемных антибиотиках. Цефалоспорин IV поколения цефепим также характеризуется широким спектром действия и способностью преодолевать некоторые актуальные механизмы резистентности микроорганизмов. Недостатком является пробел в отношении анаэробных патогенов, но он обычно устраняется добавлением метронидазола. Защищенный цефалоспорин III поколения - цефоперазон/сульбактам также обладает широким спектром действия, включающим анаэробные микроорганизмы. Препарат активен в отношении многих грамотрицательных микроорганизмов, продуцирующих бета-лактамазы широкого и расширенного спектров.

Исходя из вышесказанного, сравнительная клинико-экономическая оценка перечисленных препаратов представляет значительный практический интерес.

Схемы лечения интраабдоминальных инфекций, включенные в сравнительное фармакоэкономическое исследование применения антибиотиков при интраабдоминальных инфекциях:

- *имипенем/циластатин* (тиенам, Мерк Шарп и Доум Идеа);
- *меропенем* (меронем, АстраЗенека);
- *цефепим* (максипим, Бристол-Майерс Сквибб) + метронидазол (Alchon Parenterals);
- *цефоперазон/сульбактам* (сульперазон, Пфайзер).

Получение исходных данных для моделирования. В качестве исходных были взяты данные об эффективности и безопасности тиенама, максипима, меронема и сульперазона из сравнительных клинических исследований (рандомизированные, двойные слепые, многоцентровые испытания с адекватной статистической обработкой полученных данных) [3, 4, 5, 15, 19, 20]. Мета-анализ по изучаемым в настоящей работе проблемам проводился по сравнению клинической эффективности и безопасности монотерапии карбапенемами при интраабдоминальных инфекциях [19], в ходе которого не

Таблица 5

Препараты выбора при абдоминальных инфекциях [1, 7, 8]

Инфицированный некроз поджелудочной железы и/или забрюшинная септическая флегмона
<i>Препараты выбора:</i> • карбапенемы (тиенам или меропенем) <i>Альтернативные препараты:</i> • максипим + метронидазол • цефоперазон + сульбактам (сульперазон) <i>Дополнительные препараты:</i> • флуконазол
Вторичный распространенный перитонит вследствие деструкции полового органа или запущенной непроходимости кишечника
<i>Препараты выбора:</i> • фторхинолоны или цефалоспорины III поколения + метронидазол • максипим + метронидазол • карбапенемы (тиенам или меропенем) • цефоперазон + сульбактам (сульперазон) <i>Дополнительно:</i> • пробиотики
Послеоперационный перитонит
<i>Препараты выбора:</i> • карбапенемы (тиенам или меропенем) • максипим + метронидазол • цефоперазон + сульбактам (сульперазон) • пиперациллин/тазобактам + метронидазол <i>Обязательно:</i> • пробиотики
Третичный перитонит
<i>Препараты выбора:</i> • карбапенемы (тиенам или меропенем) • фторхинолоны + аминогликозид (амикацин) + метронидазол <i>Обязательно:</i> • пробиотики

было выявлено статистически значимого различия между монотерапией и традиционными комбинациями карбапенемов. В этих исследованиях, в свою очередь, проводился отбор пациентов со следующими патологиями: послеоперационный перитонит, абсцесс брюшной полости, панкреонекроз, аппендицит. Общее число пациентов, включенных в нашу модель, составило 468 человек. Тяжесть состояния больных в среднем составляла 15 баллов по шкале APACHE II. Показатели продолжительности лечения, частоты побочных эффектов, частоты неудач лечения брались из тех же клинических исследований. Пациенты получали один из указанных антибиотиков в стационаре в стандартной рекомендуемой дозе внутривенно (цефепим 2 г + метронидазол 500 мг 2 раза в день; имипенем/циластатин 500 мг 3 раза в день; цефоперазон 2,0/сульбактам два раза в день; меропенем 500 мг 3 раза в день).

Полученные при анализе результатов клинических исследований исходные данные для моделирования представлены в табл. 6.

Как следует из материалов таблицы, эффективность сравниваемых схем лечения достоверно не различалась, практически одинаковой была и длительность терапии. При осложненных инфекциях длительность терапии определяется индивидуально и может быть существенно большей [9, 11, 12]. Частота возникновения дополнительной инфекции и развития побочных эффектов также значимо не различаются.

Следует обратить внимание на показатель частоты смены антибиотиков при неудачах лечения сравниваемыми схемами. Несколько большая частота таких событий отмечалась на фоне применения имипенема и меропенема. Информация о конкретных причинах не-

удач и смены антибиотиков, сроках такой смены и о назначенных в этих случаях препаратах в публикациях не приводится. В приведенных исследованиях случаи реинфекции не включены в раздел неудач лечения. Наиболее вероятной причиной неудач лечения может быть наличие возбудителей, устойчивых к применяемым препаратам, учитывая спектр действия сравниваемых препаратов, таковыми могут быть энтерококки и метициллинрезистентные стафилококки. В разработанной нами модели были сделаны допущения, что при неэффективности терапии схема лечения менялась через три дня (срок установлен после опроса экспертов и совпадает с данными литературы) [10, 13]. На основании такого допущения при неудаче лечения представляется логичным назначение ванкомицина в дозе 2 г/сут.

Естественно, энтерококки или MRSA могут быть далеко не единственной причиной неудачи лечения, однако в данном случае мы сочли нецелесообразным последующее усложнение модели и включение в анализ других схем альтернативной терапии.

Клинико-экономический анализ. Клинико-экономический анализ заключался в расчете стоимости лечения на основании полученных исходных данных. При расчете стоимости лечения мы принимали во внимание следующие характеристики.

Стоимость препарата. Данные о стоимости препаратов на фармацевтическом рынке РФ представлены в табл. 7. Анализировались сведения, предоставленные производителями лекарственных средств, а также информационным бюллетенем «Медицина (медицинские препараты, оборудование, услуги)» агентства «Мобиле», «Фармацевтическим бюллетенем», Государственным

Таблица 6

Частота (в %) клинических исходов, осложнений и побочных эффектов при лечении больных с интраабдоминальной инфекцией [3, 4, 5, 15, 19, 20]

Показатель	Имипенем/ циластатин	Меропенем	Цефепим + метронидазол	Цефоперазон/ сульбактам
Средняя продолжительность лечения, дни	8,4	8,3	8,8	8,6
Эффективность	86	87,5	85,3	86,8
Смена антибиотика	14,8	13,5	9,5	6,6
Раневая инфекция с лихорадкой	1,6	1,5	НД	НД
Дополнительное хирургическое вмешательство	7,4	7,8	2,1	8
Дополнительно возникшая инфекция мочевыводящих путей	8	5	13	НД
Дополнительно возникшая бактериемия	7	7,5	6	8
Дополнительно возникшая раневая инфекция	7	НД	4	5
Дополнительно возникшая пневмония	7	НД	5	3
Дополнительно возникший кандидоз слизистых или кожи	4	НД	2	2,3
Колит	4	НД	1	НД
Инфекция в месте венозного катетера	2	НД	1	НД
Другие инфекции	4	НД	2	4
Побочные эффекты:				
Тошнота	24	НД	24	21,2
Диарея	20	НД	15	12
Рвота	13	НД	13	6

Примечание. НД - отсутствие достоверных данных по категории.

Таблица 7

Стоимость антибиотиков при лечении больных с интраабдоминальной инфекцией (по данным крупнейших российских дистрибьюторов ЛС)

Название препарата	Дозировка	Производитель	Стоимость	
			долл.	руб.
Тиенам для в/в применения	Фл. 500 мг № 5	Merk Sharp & Dohme	97,52	3 105,04
Тиенам для в/м инъекций	Фл. 500 мг	Merk Sharp & Dohme	20,03	637,76
Меронем для в/в применения	Фл. 1 г №10	AstraZeneca	459,85	14 641,62
Меронем для в/в применения	Фл. 500 мг №10	AstraZeneca	235,21	7 489,09
Максипим пор. для инъекций	Фл. 500 мг	Bristol Myers Squibb	6,22	198,04
Максипим пор. д/инф.	Фл. 1 г	Bristol Myers Squibb	12,43	395,77
Сулперазон пор. д/инф.	Фл. 2 г	Pfizer	15,55	495,11
Метронидазол р-р д/инф	0,5% р-р 100 мл	Ahlcon Parenterals	0,56	17,83

реестром цен на лекарственные средства. Цена препаратов, рассматриваемых в данном анализе, рассчитывалась как средняя, от оптовых цен предложений фирм-дистрибьюторов (по базам данных агентств «Фармацевтический бюллетень», «Мобиле»). Применялся расчетный курс 1 долл. = 31,84 руб.

Стоимость введения препарата. Данные о стоимости введения препаратов, включающие расходы на растворитель (для препаратов в форме порошка), шприцы и системы для капельных вливаний и другие расходные материалы, приведены в табл. 8.

Таблица 8

Стоимость вспомогательных материалов для проведения инъекций/инфузий [17]

Расходуемые материалы	Стоимость, руб.
Система для инфузионного введения	6,84
Шприц 5 мл	0,93
Игла	0,62
Периферический катетер	20,22
Раствор глюкозы 5% (250 мл)	10,58
Раствор хлорида натрия 0,9% (250 мл)	18,04
Итого:	55,45

Стоимость диагностических процедур, консультационных услуг и 1 койко-дня. Для оценки стоимости диагностических процедур, консультационных услуг и 1 койко-дня были проанализированы преискурранты медицинских учреждений различной ведомственной принадлежности и форм собственности (данные Московского городского фонда обязательного медицинского страхования/МГФОМС, Медсанчасти «ЗИЛ», ЗАО «МЕДСИ» г. Москва, поликлиники №220 г. Москвы, Центрального клинического военного госпиталя ФСБ России) за 2001-2002 гг. Стоимость перечисленных процедур и услуг по преискуррантам государственных лечебных учреждений были практически идентичны и основывались на данных ФОМС. Вышесказанное послужило основой для использования в расчетах усредненных цен (табл. 9).

Стоимость дополнительных лечебных мероприятий. Необходимость в дополнительных лечебных мероприятиях возникает при неудачах терапии, реинфекциях и развитии побочных реакций. Основным последствием неудачи терапии является смена антибиотика. Выше было обосновано допущение о том, что наиболее веро-

Таблица 9

Стоимость медицинских услуг, оказываемых при интраабдоминальной инфекции [18]

Вид лабораторной диагностики	Стоимость услуги по преискурранту, руб.	Количество применений в процессе лечения	Стоимость услуги в процессе лечения, руб.
Общий анализ крови	120	3	360
Биохимический анализ крови (общ. белок, альбумины/глобулины, холестерин, триглицериды, билирубин общий, прямой, мочевины, креатин, мочевины, калий, натрий, железо, АСТ, АЛТ, γ-ГТП, щелочная фосфатаза, КФК)	890	2	1 780
Копрологическое исследование	36	2	72
Исследование биологического материала на флору с изучением свойств возбудителя и определением чувствительности к антибиотикам	400	1	400
УЗИ брюшной полости	330	2	660
Рентген - обзорная брюшная полость без латерографии	235	1	235
Консультация ведущего специалиста	500	3	1 500
Стоимость койко-дня (в общей 3-, 4-местной палате)	455	8	3 640
Итого:	2 966		8 647

ятым препаратом выбора в этом случае будет ванкомицин. Стоимость дополнительного лечения ванкомицином, рассчитанная исходя из данных о частоте смены антибиотиков, приведена в табл. 11.

В этой же таблице имеются данные о стоимости лечения побочных эффектов — тошноты, рвоты и диареи. Поскольку в анализируемых исследованиях данные о характере лечения побочных эффектов не представлены, то в расчеты включалась стоимость стандартных курсов лечения противорвотными (метоклопромид 2,0 х 3 раза в день), противодиарейными (лоперамид, лингвальная форма 2,0 мг х 2 раза в день) препаратами, а также энтеросорбентами (энтеродез 5г х 3 раза в день).

При расчетах стоимости дополнительных хирургических вмешательств использовались усредненные стоимостные показатели ФОМС для релапоротомии (оперативное вмешательство 3-й категории).

Анализ стоимости лечения проводили последовательно на трех уровнях [17]. Стоимость курса лечения сравниваемыми схемами для одного больного приведена в табл. 10.

Стоимость курса лечения антибиотиком с учетом стоимости введения, терапии побочных эффектов и осложнений, а также стоимости лечения больных, у которых эмпирическая терапия оказалась неэффективной, приведена в табл. 11.

Расчет соотношения «затраты/эффективность». Соотношение «затраты/эффективность» (т.е. стоимость одного вылеченного больного) составило 578,9 долл. для цефоперазона/сульбактама, 750 долл. для це-

фепима, 839,14 долл. для имипенема/циластатина и 948,53 долл. для меропенема.

Обсуждение результатов. В итоге сумма затрат на лечение 100 пациентов с интраабдоминальной инфекцией средней тяжести (до 15 баллов по шкале АРАСН II) для цефоперазона/сульбактама составила 1 820 658 руб., для комбинации цефепима с метронидазолом — 2 358 780 руб. Для препаратов группы карбапенемов сумма затрат составила: для меропенема — 2 983 145 руб., для имипенема/циластатина — 2 639 089 руб.

Показатель «затраты/эффективность» в итоге был наименьшим и составил 578,9 долл. для цефоперазона/сульбактама. Как видно из приведенных выше результатов, наиболее дорогим в нашем случае оказалось лечение меропенемом и имипенемом/циластатином, основную роль в этом сыграла первоначальная стоимость данных препаратов на рынке. Менее затратной оказалась терапия цефоперазон/сульбактамом и цефепимом в комбинации с метронидазолом.

Исходные данные об эффективности и безопасности препаратов исследования были взяты из достоверных и доказательных источников — контролируемых клинических испытаний. На этапе оценки затрат на дополнительное хирургическое вмешательство, лечение дополнительно возникшей инфекции и терапии побочных эффектов нами использовался метод моделирования, так как в самих исследованиях отсутствовала подробная информация об этих осложнениях и дополнительных манипуляциях. На данном этапе возможна потенциальная системная ошибка в подсчетах, оцениваемая авторами в $5 \pm 0,45\%$ ($p = 0,05$). В нашей работе

Таблица 10

Стоимость курса антибиотиков при лечении одного больного с интраабдоминальной инфекцией

Стоимостной показатель	Меронем	Тиенам	Сульперазон	Цефепим + Метронидазол
Среднее количество дней лечения	8,3	8,4	8,6	8,8
Режим дозирования	500 мг * 3 раза в день 2 раза в день	500 мг * 3 раза в день метронидазол: 500 мг*2 раза в день	Цефоперазон 2,0/ Сульбактам 1,0	Цефепим: 2,0*2 раза в день
Стоимость курса, руб.	20 657,42	17 984,83	15 051,34	9 027,73

Таблица 11

Расчет стоимости терапии исследуемыми препаратами

Виды расходов на 100 пациентов, руб.	Меропенем	Имипенем/ циластатин	Цефепим + метронидазол	Цефоперазон/ сульбактам
Стоимость курса лечения исследуемым антибиотиком (с учетом введения)	2 601 906	2 191 271	1 720 717	1 725 154
Стоимость лечения дополнительным антибиотиком при смене схемы	270 308	347 743	93 554	12 132
Стоимость лечения осложнений (с учетом хирургического вмешательства)	36 192	34 336	28 293	37 120
Стоимость терапии побочных эффектов	65 738	65 738	51 621	46 250
Итого	2 983 145	2 639 089	2 358 780	1 820 658

мы постарались максимально объективно учесть все возможные затраты на лечение. Цены приведены на август 2002 г.

Дизайн нашего исследования совмещал в себе как доказательные данные, так и модельные расчёты. Конечно, результаты авторов не могут считаться всеобъемлюще достоверными и окончательными, но, несомненно, могут служить как маркерами, отражающими современное состояние затрат на лечение интраабдоминальных инфекций, так и инструментом для разработки дизайна последующего контролируемого исследования.

Необходимость проведения контролируемых исследований в РФ по данной проблеме обусловлена клинико-микробиологической ситуацией, сложившейся в нашей стране: например, уровень резистентности и частота выделения возбудителей значительно отличаются от зарубежных. Авторы исследования понимают, что изложенный материал не является истиной в последней инстанции, и с готовностью рассмотрят замечания и пожелания.

Abstract

We performed a retrospective, comparative study in patients with intra-abdominal infection to determine the efficacy, safety and economic outcomes of empiric cefoperazone/sulbactam monotherapy compared with the meropenem, imipenem/cilastatin and combination of cefepime plus metronidazol. A

total of 468 patients diagnosed with intra-abdominal abscess, peritonitis, pancreatitis were included in the study. The data on the used circuits of treatment intra-abdominal infections of average severity (the severity of patients condition according to scale APACHE II was less than 15) were required for the analysis. Patients were randomized to receive either 500 mg meropenem i.v. every 8 hours or 500 mg imipenem/cilastatin i.v. every 8 hours or 2 g cefepime i.v. every 12 hours plus 500 mg metronidazol twice daily or cefoperazone/sulbactam 2 g daily administered in evenly divided doses every 12 hours. Overall satisfactory clinical responses (cure or improvement) were achieved at the end of treatment in 87,5% of meropenem-treated patients, 86% in the imipenem/cilastatin treated group, 85,3% in the cefepime treated group and 86,8% in cefoperazone/sulbactam group (relative risk 1.25; 95% confidence interval >1.00, 1.55. In total cost on the treatment 100 patients with intra-abdominal infections for cefoperazone/sulbactam has formed 1 820 658 roubles, for combinations cefepime with metronidazol - 2 358 780 roubles. For preparations of carbapenem group cost has formed: for meropenem - 2 983 145 rub., for imipenem/cilastatin - 2 639 089 roubles. «Cost/effectiveness» in total: 750 \$ for cefepime, and 839,14 \$ for imipenem/cilastatin, 948,53 \$ for meropenem and 578,9 \$ for cefoperazone/sulbactam. The most expensive in our study is meropenem and imipenem/cilastatin treatment, main role in this has played an initial cost of preparations. Less expensive is cefoperazone/sulbactam and cefepime with metronidazol therapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Шатунов С.М. Антибактериальная химиотерапия. М.: Ремедиум, 2001.
2. Тельфант Б.Р., Голозоровский В.А. и др. Антибактериальная терапия осложненных интраабдоминальных инфекций и абдоминального сепсиса // РМЖ, т. 2, №1, 2000.
3. Jauregui L.E., Appelbaum P.C., Fabian T.C., Hageage G., Strausbaugh L., Martin L.F. A randomized clinical study of cefoperazone and sulbactam versus gentamicin and clindamycin in the treatment of intra-abdominal infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, № 3, 1990, p. 423-33.
4. Greenberg R.N., Cayave P., Danko L.S., Bowen K., Montazemi R., Kearney P.A., Johnson S.B., Strodel W.E. Comparison of cefoperazone plus sulbactam with clindamycin plus gentamicin as treatment for intra-abdominal infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, № 3, 1994, p. 391-401.
5. Jaspers C.A., Kieft H., Speelberg B., Buiting A., van Marwijk Kooij M., Ruys G.J., Vincent H.H., Vermeulen M.C., Olink A.G., Hoepelman I.M. Meropenem versus cefuroxime plus gentamicin for treatment of serious infections in elderly patients. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, № 5, 1998, p.1233-8.
6. Grudinina Svetlana A., Sidorenko Sergei V. et al. /International Journal of antimicrobial Agents 7 (1996) 109-117.
7. Тельфант Е.Б., Филимонов М.И., Бурячев С.З. Абдоминальный сепсис // Русский медицинский журнал. - 1998. - Т. 6, № 11. - С. 697 - 706.
8. Тельфант Е.Б. и др. Антибиотики и химиотерапия, 1999; 44 (11): 17-22.
9. Dellinger E.P. Antibiotic prophylaxis in trauma: penetrating abdominal injuries and open fractures. *Rev Inf Dis* 1991; 13 (Suppl 10):847-57.
10. Dellinger E.P., Gross P.A., et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. *Clin Inf Dis* 1994; 18:422-7.
11. Thomas M.G. Infections in intensive care patients. In: *Antibiotic and Chemotherapy*, 7th Edition. Ed. by F. O'Grady et al. Churchill Livingstone, NY, 1997; 632-47.
12. Dellinger E.P., Gross P.A., et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. *Clin Inf Dis* 1994; 18:422-7.
13. Doberneck R.C., Mittelman J. Reappraisal of the problems of intra-abdominal abscess. *Surg Gynecol Obstet* 1982; 154:875-9.
14. Paul M., Leibovici L.L., Grozinsky S.G., Silbiger I.S., Soares-Weiser K. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for treating sepsis (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
15. Meropenem versus imipenem/cilastatin as empirical monotherapy for serious bacterial infections in the intensive care unit. Verwaest C., Belgian Multicenter Study Group *Clinical Microbiology & Infection*, №6, 2000, p.294-302.
16. Lennard E.S., Dellinger E.P., et al. Implications of leukocytosis and fever at conclusion of antibiotic therapy for intra-abdominal sepsis. *Ann Surg* 1982; 195:19-24.
17. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) // Под ред. проф. П.А. Воробьева. М., 12.
18. Прейскурант Медицинских услуг ЦКВГ ФСБ РФ, от 24.12.2001.
19. Solomkin J.S., Reinhart H.H., et al. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. The Intra-Abdominal Infection Study Group. *Ann Surg* 1996; 233(3):303-15.
20. Barie P.S. et al. //Arch Surg 1997; 132: 1294-302.
21. Cooper G.S., Shlaes D.M., Salata R.A. Intraabdominal infection: differences in presentation and outcome between younger patients and the elderly. *Clin Infect Dis* 1994; 19:146-8.
22. Watters J.M., Blakslee J.M., March R.J., et al. The influence of age on the severity of peritonitis. *Can J Surg* 1996; 39:142-3.
23. Crump C. The incidence of gallstones and gallbladder disease. *Surg Gynecol Obstet* 1931; 53:447-55.
24. Margiotta S.J., Willis I.H., Wallack M.K. Cholecystectomy in the elderly. *Am Surg* 1988; 54:34-9.
25. Crowder V.H., Cohn I. Perforation in cancer of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1967; 10:415-20.
26. Stower M.J., Hardcastle J.D. The results of 1115 patients with colorectal cancer treated over an 8-year period in a single hospital. *Eur J Surg Oncol* 1985; 11:119-23.
27. Nohr C.W., Marshall D.G. Primary peritonitis in children. *Can. J. Surg.* 1984, 27(2), 179-181.
28. McDougal W.S., Izant R.J., Zollinger R.M. Primary peritonitis in infancy and childhood. *Ann. Surg.* 1975, 181, 310-313.
29. Kraemer M., Franke C., Ohmann C., Yang Q. Acute appendicitis in late adulthood: incidence, presentation, and outcome. Results of a prospective multicenter acute abdominal pain study and a review of the literature. *Langenbecks Arch Surg* 2000; 385(7):470-481.
30. Antibiotic guidelines 9th Ed., Australia, 1996.

Фармакоэкономические аспекты лечения больных с хронической церебральной сосудистой недостаточностью кавинтоном, танаканом и инстенонем

Чуканова Е.И.

Кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета РГМУ, г. Москва

Патогенез хронической церебральной сосудистой недостаточности во многом известен и детально изучен, однако существуют серьезные проблемы в патогенетическом обосновании процессов гибели нейронов при сосудистой энцефалопатии. В последние годы в большом числе работ ишемический процесс рассматривается в качестве универсального механизма, включающего гипоксический каскад «кальцевой» гибели клеток. Окислительный стресс, сдвиги ионного баланса внутриклеточного кальция, активация протеаз, энергетический дефицит — такова цепь метаболических изменений, происходящих в ткани при ишемии. Предполагают, что процесс программированной гибели нейронов (апоптоза) играет ключевую роль в регуляции клеточного гомеостаза зрелой мозговой ткани [1]. Еще больше оснований предполагать наличие нейронального апоптоза в случаях безинсультного течения церебральной сосудистой недостаточности, проявляющегося обратимым, ремиттирующим или стабильным неврологическим дефицитом.

Адекватность и результативность фармакотерапии больных с острой и хронической церебральной ишемией во многом зависит от понимания сущности сосудистых и метаболических изменений, возникающих в ишемизированной ткани мозга и соответственно от эффективности ранних терапевтических воздействий, направленных на восстановление мозгового кровотока и защиту нейронов от гипоксии, с максимально возможным восстановлением их метаболизма.

Своевременное лечебное вмешательство в этапы патологического процесса с помощью препаратов, восстанавливающих перфузию и метаболизм мозговой ткани, дает возможность оптимизации лечения пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью. Предотвращение нейронального повреждения при ишемии требует назначения препаратов с так называемой нейропротективной активностью — «ноотропных препаратов смешанного типа с широким спектром действия» [2].

В связи с вышеизложенным, является актуальным анализ эффективности применения широко используемых препаратов — кавинтона, танакана и инстенона, обладающих многоаспектностью действия и относящихся к группе нейропротекторов.

Основные характеристики примененных препаратов

Кавинтон — этиловый эфир аповинкаминовой кислоты — обладает развернутым комплексным механизмом действия:

- оптимизирует тонус спазмированных сосудов головного мозга, не вызывая вазодилатации в других участках сосудистого русла и не влияя на сердечную деятельность, нормализует тонус артерий и вен;
- защищает нервные клетки от гибели, вызываемой ишемией, влияя на нормализацию простаноидного контроля метаболизма мозговой ткани, усиливает аэробный гликолиз в мозге, улучшает усвоение кислорода и глюкозы в мозговой ткани;
- улучшает микроциркуляцию, снижая гемостатическую гиперактивность за счет повышения деформируемости эритроцитов, снижения вязкости крови,

- агрегационной активности эритроцитов и тромбоцитов, воздействуя на синтез катехоламинов и АТФ;
- снижает адгезивную активность сосудистых стенок за счет предупреждения и/или устранения кальцификации артерий;
- снижает судорожную готовность мозга за счет увеличения активности «анэпилептического вала», тем самым предупреждая развитие вторичных осложнений энцефалопатии [13–17].

Танакан действует на ишемизированные участки ткани благодаря влиянию на артериальный, капиллярный и венозный участки сосудистого русла, на уровне артерий восстанавливая пристеночный тонус мелких артерий и оказывая релаксирующее влияние на спазмированные сосуды, на уровне капилляров увеличивая резистентность стенок капилляров и снижая их гиперпроницаемость, а на уровне вен повышая венозный то-

нус, восстанавливая венозный отток. Обладает также оптимизирующим влиянием на гемореологические параметры и мозговой метаболизм.

Инстенон — комбинированный (многокомпонентный) препарат, состоящий из этамивана, гексобендина и этофиллина, предлагаемый как активатор метаболизма нервных клеток и кровообращения головного мозга [9, 10]. Входящие в его состав средства, помимо стимуляции клеточного метаболизма, увеличивают объем мозгового кровотока за счет форсирования сердечной деятельности [11, 12].

Данные препараты широко используются в клинической практике, обладают, как было отмечено, широким спектром действия и считаются эффективными при лечении хронической церебральной сосудистой недостаточности. Помимо изучения клинической эффективности данных препаратов, был проведен сравнительный стоимостно-эффективный анализ их использования, поскольку в клинической практике выбор того или иного лекарственного средства определяется его клинической эффективностью и безопасностью применения, но не учитывается его стоимость и стоимость коррекции побочных эффектов при применении.

Таким образом, целью настоящего исследования явилось изучение соотношения стоимости и эффективности лечения больных с хронической церебральной сосудистой недостаточностью препаратами кавинтон, танакан и инстенон с помощью фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность» (cost-effectiveness analysis).

Задачи исследования включали:

- изучение клинической эффективности кавинтона, танакана и инстенона;
- определение стоимости лечения данными препаратами с учетом их эффективности, количества осложнений и побочных эффектов при их применении;
- сравнительную оценку экономической эффективности препаратов кавинтон, танакан и инстенон у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадий.

В клинике нервных болезней лечебного факультета РГМУ обследовано 189 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Причиной развития хронической церебральной сосудистой недостаточности было сочетание атеросклероза и артериальной гипертензии, все больные имели безинсультное течение церебральной сосудистой недостаточности.

Диагноз дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) был установлен на основании результатов неврологического и нейропсихологического исследования, УЗДГ, РЭГ, ЭЭГ, МРТ головного мозга. Больным проводилось лабораторное исследование крови, ЭКГ, исследование глазного дна. Результаты клинического исследования фиксировались в формализованной истории болезни с балльной оценкой неврологического и нейропсихологического статуса, включающей в себя шкалы GBS, Векслера и Линдмарка. Помимо клинического обследования, проводился фармакоэкономический анализ «затраты-эффективность».

В качестве **критериев исключения** учитывали наличие у больных:

- врожденных и/или приобретенных метаболических энцефалопатий;
- токсических и/или лекарственных энцефалопатий;
- необходимость проведения антикоагулянтной и фибринолитической терапии;
- онкологического анамнеза.

Из 189 исследуемых больных 73 (38,62%) принимали кавинтон таблетки по 30 мг/сут (10 мг 3 раза в сутки), 62 (32,80%) — танакан 3 таблетки в сутки; 54 (28,57%) пациента получали инстенон — по 3 таблетки 4 раза в сутки.

Помимо исследуемых препаратов больным назначали базовую терапию, включающую сочетание аспирина и дипиридамола, предуктал и глицин.

Длительность курса лечения составила 90 дней.

Из исследуемых групп проведения выбыли четыре пациента: у двух пациентов наблюдались осложнения при проведении курса лечения и два пациента прекратили лечение по немедицинским причинам.

Возраст больных варьировал от 54 до 69 лет. Распре-

Распределение исследуемых больных по полу и возрасту

Группы исследуемых больных	Число наблюдений	Средний возраст пациентов	Мужчины	Женщины
КАВИНТОН	73 (38,6%)	62,1 ± 6,5	39	34
ТАНАКАН	62 (32,8%)	60,1 ± 6,1	35	27
ИНСТЕНОН	54 (28,6%)	59,9 ± 5,8	23	31

Распределение больных по стадиям хронической церебральной сосудистой недостаточности

Исследуемые группы	ДЭ I стадии	ДЭ II стадии	Общее число больных
КАВИНТОН	32	41	73
ТАНАКАН	23	39	62
ИНСТЕНОН	21	33	54

Таблица 3

Исходный уровень неврологического дефицита (шкала GBS) в исследуемых группах в относительных величинах

Исследуемые группы	ДЭ I стадии	ДЭ II стадии
КАВИНТОН	87,2 ± 1,2	76,2 ± 1,8
ТАНАКАН	89,0 ± 0,9	76,9 ± 2,2
ИНСТЕНОН	90,7 ± 1,8	78,1 ± 1,9

деление больных по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Распределение больных по стадиям хронической церебральной сосудистой недостаточности представлено в табл. 2.

Как следует из представленной далее табл. 3, до начала исследования по выраженности клинические проявления больных были сопоставимы ($p > 0,05$).

Динамика течения церебральной сосудистой недостаточности у пациентов при приеме кавинтона, танакана и инстеноната представлены в табл. 4.

За показатели эффективности лечения в исследуемых группах была выбрана балльная оценка клинических проявлений по шкале GBS как наиболее полно отражающая совокупность двигательных, чувствительных и нейропсихологических характеристик.

У больных с дисциркуляторной энцефалопатией I стадии наиболее эффективным оказался кавинтон, несколько меньшая положительная динамика отмечалась при применении танакана ($p < 0,001$). Проценты улучшения балльной оценки составили 11,1 и 10,4 соответственно. В группе больных с дисциркуляторной энцефалопатией I

стадии, получавших инстенон, выраженного влияния на динамику клиники выявлено не было, что скорее всего связано с возникновением у части пациентов побочных эффектов на фоне лечения данным препаратом.

У больных с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии отмеченное положительное влияние на динамику клинических проявлений ($p < 0,05$) также было неодинаковым в исследуемых группах. Степень выраженности позитивных изменений вновь была наибольшей на фоне применения кавинтона, составив 10,2%; при применении танакана – 9,9; инстеноната – 8,2% соответственно.

Регресс очаговой симптоматики у больных с ДЭ II стадии

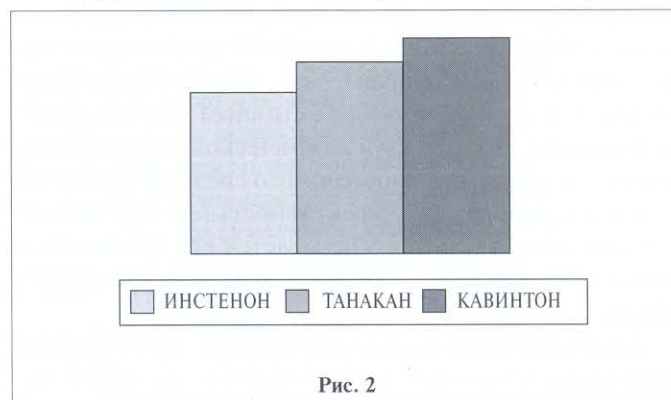


Рис. 2

Динамика клинических симптомов у больных с дисциркуляторной энцефалопатией при проведении курсов лечения

Исследуемые препараты	Стадии ДЭ	До лечения	После лечения
КАВИНТОН	I	87,2 ± 1,2	98,3 ± 1,1**
	II	76,2 ± 1,8	86,4 ± 1,3*
ТАНАКАН	I	89,0 ± 0,9	99,4 ± 0,8**
	II	76,9 ± 2,2	86,8 ± 1,9*
ИНСТЕНОН	I	90,7 ± 1,8	95,8 ± 1,2
	II	78,1 ± 1,9	86,3 ± 1,80*

Степень улучшения балльной оценки в зависимости от применяемого препарата у больных с I и II стадией дисциркуляторной энцефалопатии соответственно



Рис. 1

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

Наибольший процент влияния на регресс общемозговых и очаговых симптомов у больных с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии был выявлен у кавинтона – проценты улучшения балльной оценки по шкале Лин-

дмарка составили при проведении курса лечения кавинтоном – 10,2, при приеме танакана – 9,9; при терапии инстенонем – 8,2.

Влияние терапии на показатели нейропсихологичес-

Частота развития (%) побочных эффектов на фоне применения исследуемых препаратов

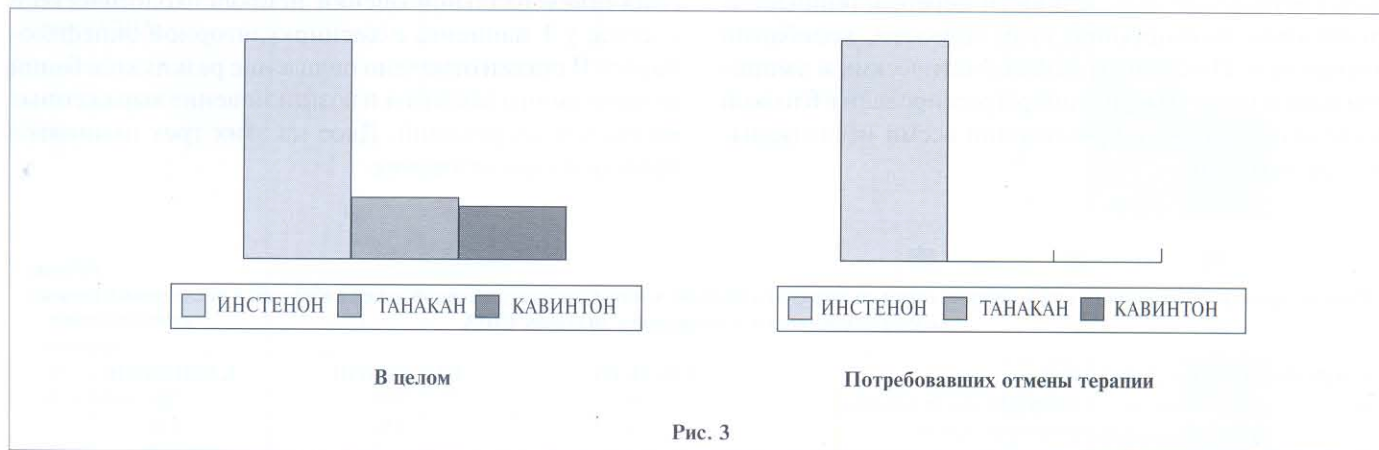


Рис. 3

Субъективная оценка результатов лечения больными исследуемых групп

Таблица 5

Исследуемые препараты	Неудовлетворительно		Удовлетворительно		Хорошо и отлично	
	число больных	%	число больных	%	число больных	%
КАВИНТОН	-	0	10	13,7	63	86,3
ТАНАКАН	-	0	9	14,5	53	85,5
ИНСТЕНОН	5	9,3	13	24,0	36	66,7

Соотношение распределения больных по самооценке своего состояния на фоне терапии, %

Препарат	Неудовлетворительно (%)	Удовлетворительно (%)	Хорошо и отлично (%)
ИНСТЕНОН	9,3	24,0	66,7
ТАНАКАН	0	14,5	85,5
КАВИНТОН	0	13,7	86,3

Степень улучшения балльной оценки состояния больных исследуемых групп (шкала GBS) после проведения курса лечения (%)

Таблица 6

Исследуемый препарат	ТАНАКАН	ИНСТЕНОН	КАВИНТОН
Процент улучшения балльной оценки	11,1	7,4	11,55

Препарат	Процент (%)
ТАНАКАН	11,1
ИНСТЕНОН	7,4
КАВИНТОН	11,55

кого статуса при курсовом лечении в исследуемых группах было сходным, но первые два препарата, особенно кавинтон, в большей степени влияли на динамику таких показателей, как память, характеристики внимания и тревожности, а при приеме инстенона отмечалось уменьшение выраженности церебрастенических симптомов: повышенной утомляемости, колебаний настроения. Показатели психосоматических и эмоционально-волевых нарушений регрессировали в близкой по величине степени при лечении всеми исследуемыми препаратами.

На фоне лечения были отмечены определенные **побочные эффекты**.

При приеме инстенона у двух больных с ДЭ I развивались головные боли, эти пациенты также отмечали ухудшение общего самочувствия, что сопровождалось снижением балльной оценки нейропсихологического статуса; у 1 пациента с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии отмечено появление резких колебаний артериального давления и возникновение выраженных вегетативных реакций. Двое из этих трех пациентов выбыли из исследования.

Таблица 7

Подсчет примерной стоимости курса лечения (прямые затраты) одного больного с дисциркуляторной энцефалопатией в исследуемых группах с учетом стоимости осложнений в долларах США

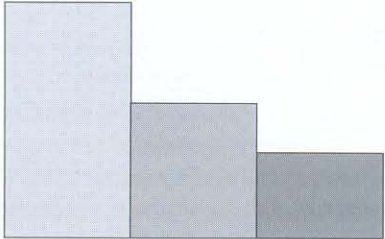
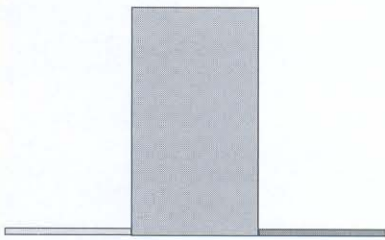
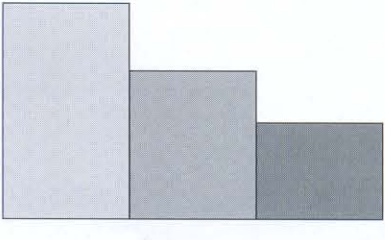
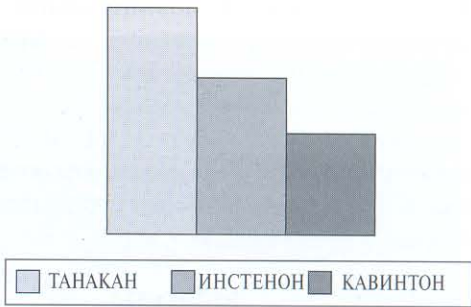
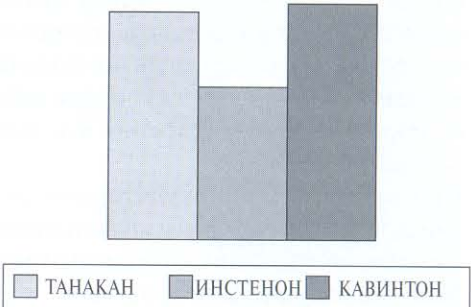
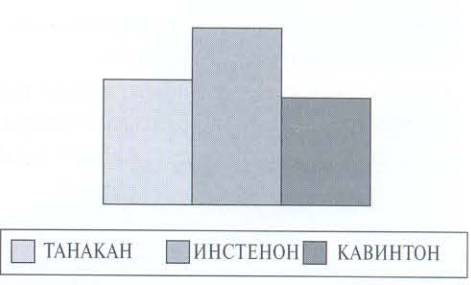
СТОИМОСТНЫЕ СЛАГАЕМЫЕ	ТАНАКАН	ИНСТЕНОН	КАВИНТОН
Консультации специалистов (стандарт исследования)	240	240	240
Методы диагностики (стандарт исследования)	138	138	138
Базовая терапия (стандарт исследования)	34,6	34,6	34,6
Стоимость курсового лечения исследуемыми препаратами	78,5	44,8	28,6
	 ТАНАКАН ИНСТЕНОН КАВИНТОН		
Стоимость терапии осложнений	5,2:62/0,08	129,6:54/2,4	5,2:73/0,07
	 ТАНАКАН ИНСТЕНОН КАВИНТОН		
ИТОГО:	491,2	462,8	441,3
	 ТАНАКАН ИНСТЕНОН КАВИНТОН		

Таблица 8

Расчет соотношения «затраты-эффективность» при лечении больных с дисциркуляторной энцефалопатией исследуемыми препаратами

	ТАНАКАН	ИНСТЕНОН	КАВИНТОН	
Стоимость курсового лечения, долл. США	491,2	462,8	441,3	
Эффективность лечения (абсолютные величины), %	11,1	7,4	11,55	
Соотношение «затраты-эффективность»	44,3	62,5	38,2	

При приеме других использованных препаратов отмечались отдельные аллергические реакции (по 1 больному), купированные приемом антигистаминных препаратов и не потребовавшие отмены терапии. Сравнительное соотношение частоты развития побочных эффектов приведено ниже.

Субъективная оценка результатов лечения больными исследуемых групп приведена в табл. 5.

Общая суммарная оценка динамики клинических проявлений у больных с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадии при приеме кавинтона, танакана и инстенона приведена в табл. 6.

Прямые затраты на лечение дисциркуляторной энцефалопатии в данном исследовании включали расходы на лекарственную терапию, консультации специалистов, диагностические услуги и стоимость терапии возникших при прохождении курсов лечения побочных эффектов.

Цены препаратов определялись по тарифам московских аптек на 1 февраля 2002 г., полученных в сети Интернет; медицинских услуг — по усредненным тарифам консультативно-диагностической службы г. Москвы.

Прямые затраты на лечение больных в исследуемых группах в течение 3 мес. (в долларах США) приведены в табл. 7.

Наибольшая **общая стоимость лечения и диагностики**, составившая 491,2 долл. США, оказалась при приеме танакана; при лечении инстеноном стоимость курса была несколько ниже и равнялась 462,8 долл. США. При проведении курсов лечения кавинтоном общая стоимость оказалась наименьшей и составила 441,3 долл. США. Разница в стоимости лечения по группам препаратов формировалась как за счет цены препаратов, так и из-за стоимости лечения побочных эффектов и осложнений.

Рассчитанный коэффициент «затраты-эффективность» с суммарным показателем прямых затрат на диагностику и лечение, а также показатели эффективности лечения приведены в табл. 8.

Из представленной таблицы видно, что в группе больных, получавших кавинтон, коэффициент «затраты-эффективность» наименьший. Полученные результаты обусловлены высокой эффективностью кавинтона, его хорошей переносимостью, малой степенью выраженности побочных эффектов и осложнений во время лечения, а также сравнительно небольшой стоимостью препарата.

ВЫВОДЫ:

1. Важность проблемы лечения пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью связана с необходимостью максимально возможных:
 - сохранения качества жизни больных;
 - замедления прогрессирования заболевания;
 - профилактики обострений и осложнений в течение заболевания.
2. При лечении дисциркуляторной энцефалопатии наиболее перспективным является применение препаратов, обладающих сочетанным вазоактивным и нейрометаболическим действием.
3. Терапия данной группы больных предполагает проведение длительных курсов лечения либо их постоянное применение, что предъявляет повышенные требования к их безопасности.
4. Помимо собственно эффективности лекарственного средства, важным фактором, определяющим выбор конкретного лечения, является анализ возмож-

ности развития побочных эффектов и осложнений терапии.

5. Современная медицина в процессе выбора терапии предполагает использование параметров фармакоэкономического анализа, включающего сочетанную оценку эффективности, безопасности и стоимости лечения.
6. С учетом всех указанных выше положений, КАВИНТОН является препаратом выбора для лечения больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения.

Abstract

The importance of a problem of treatment in patients with chronic cerebrovascular insufficiency is connected to necessity: (1) to keep their quality of life as much as possible, (2) to delay the progressing of disease, (3) to avoid exacerbations and complications of the disease by preventive maintenance. The most perspective drugs for treatment of dyscirculatory encephalopathies are preparations which having both vasoactive and neurometabolic actions. The therapy of such group patients assumes realization of long-term periods or even lifelong treatment that shows increased requirements to their safety. Besides the efficiency of a remedy itself, the important factor to choose a concrete treatment is the analysis of possible development of unfavorable drug reactions and complications of therapy. During the treatment choice process the contemporary medicine assumes the use of pharmacoeconomic analysis including assessment of efficiency, safety and cost of treatment. In view of all mentioned above situations, Cavinton is a preparation of choice for treatment of the patients with chronic cerebrovascular insufficiency.

ЛИТЕРАТУРА

1. Одинак М.М., Вознюк И.А. Лечение нервных болезней, 2002;1(6): 40-42.
2. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Экспер и клин фарм., 1998; 61:4: 3-9.
3. Halama P., Bartsch G., Meng G. Fortsch. Med. 1988;106: 402-412.
4. Lacour M., Ez-Zaher L., Raymond J., Tighilet B. Advances in Ginkgo biloba extract research. Paris 1992; 4: 37-56.
5. Захаров В.В. Неврол. жур., 1997: 42-48.
6. Суслина З.А. с соавт. Мат. научн.-практ. симпозиума: Танака: Тезисы. М., 1996; 5.
7. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Ерохина Л.Г. Мат. научн.-практ. симпозиума. Танака: Тезисы, М., 1996; 2.
8. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Рус.мед. жур; 2002; 3-9.
9. Kraupp O., Nell G., Raberger G. Arzneimittel. Forsch. 1969; 19:1691-1698.
10. Raberger G., Weissel M., Kraupp O. Forsch. 1973; 23: 764-768.
11. Heiss W.D., Bull Schweiz Akad Med Wiss 1980; 36: 183-207.
12. Громова О.А. Сб. Нейрометабо. тер. М., 2000; 40-43.
13. Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Егоров С.В. Мат. конф. «Кавинтон», 1998.
14. Бурцев Е.М., Шпрах В.В., Савков В.С. Мат. конф. «Кавинтон», 1998.
15. Шток В.Н. Федорова Н.В. Мат. конф. «Кавинтон», 1998.
16. Скоромец А.А., Баранцевич Е.Р., Скоромец Т.А. с соавт. Мат. конф. «Кавинтон», 1998.
17. Громова О.А. Сб. Нейрометабо. тер. М., 2000; 31-38.

Клинико-экономические аспекты профилактики нарушения мозгового кровообращения: по данным исследования ELSA

Белоусов Ю.Б.¹, Карпов О.И.², Кобалава Ж.Д.³, Котовская Ю.В.³

¹ - Кафедра клинической фармакологии и фармакокинетики, РГМУ

² - Лаборатория фармакоэпидемиологии и фармакоэкономики, Институт фармакологии СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова

³ - Кафедра клинической фармакологии и терапии, РУДН

Предлагаемая вашему вниманию статья на первый взгляд посвящена вопросам экономики лечения и должна привлечь внимание тех, кто занимается управлением здравоохранения. Но это только на первый взгляд. На самом деле мы вновь предпринимаем попытку поднять ответственность практических врачей не только за результаты лечения, основанного на рациональном выборе препарата (эффективность, повышение качества жизни больного, минимизация риска прогрессии заболевания и его осложнений), но и за его экономичность. Уменьшение экономического бремени последствий артериальной гипертензии и атеросклероза является, по нашему твердому убеждению, очень важной задачей, и ответственная гражданская позиция врача в этом вопросе должна проявляться тем, что назначение лекарства должно осуществляться еще и с учетом того, какие экономические последствия оно в себе несет. На примере блокатора кальциевых каналов лацидипина демонстрируются все позитивные стороны такого подхода - достижение реальных клинических результатов (нормализация артериального давления, уменьшение проявлений атеросклероза, снижение риска связанных с гипертензией мозговых осложнений), сохранение качества жизни больных и экономия материальных ресурсов. Основанная на реальных клинико-экономических доказательствах рассматриваемая схема применения лацидипина позволяет во многом решать проблемы лечения артериальной гипертензии и ее осложнений, в том числе и на длительную перспективу. Синтез имеющихся практических навыков, знаний клинической фармакологии, сведений о результатах клинических исследований препаратов и экономической подоплеки фармакотерапии должен стать неотъемлемой частью того, что мы называем современным врачебным мышлением.

По результатам эпидемиологических исследований в России болезни сердечно-сосудистой системы занимают до 70% от числа всей регистрируемой патологии, причем более 35% в этой группе приходится на цереброваскулярные заболевания [1]. Доказанными факторами риска развития инсульта являются атеросклероз сосудов головного мозга и артериальная гипертензия (АГ) [2, 3]. Как справедливо отмечают многие исследователи, лекарственная терапия артериальной гипертензии должна быть направлена не просто на снижение АД, но и получение значимых результатов по снижению риска внезапной смерти, инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [4, 5]. В этой связи заслуживает внимания факт уменьшения сердечно-сосудистых осложнений при применении блокаторов кальциевых каналов, β -адреноблокаторов, диуретиков.

В последнее время вопросы эффективного лечения тесно увязаны с его стоимостью. Специалисты вынуж-

дены не только рассматривать фармакоэкономические данные, но и реальную психологию больного, в которой, как в зеркале, отражается противоречие между желанием качественного лечения и вполне понятным нежеланием увеличивать расходы на его осуществление [6]. Поэтому особую актуальность приобретают истинные фармакоэкономические доказательства, касающиеся не просто стоимости того или иного лекарства. Упор должен делаться на получение доказательств экономической эффективности конкретной программы лечения (фармакотерапии). А сам фармакоэкономический анализ должен отталкиваться от социальной значимости заболевания.

Социально-экономическая значимость артериальной гипертензии. Нами произведено моделирование ежегодных экономических потерь от АГ на основании данных официальной статистики МЗ РФ по итогам 2000 г. Моделирование предусматривает следующие реперные точки:

Таблица 1

Временная нетрудоспособность вследствие болезней системы кровообращения

Причины нетрудоспособности	Число случаев временной нетрудоспособности		Число дней временной нетрудоспособности	
	Абсолютные числа	На 100 работающих	Абсолютные числа	На 100 работающих
Всего по заболеваниям (без отпусков по беременности и родам).	31902871	62,4	440377363	860,8
1. Временная нетрудоспособность по отдельным причинам				
Гипертоническая болезнь, ИБС и другие заболевания сердца и сосудистые поражения мозга.	1875704	3,6	33210874	64,5
2. Временная нетрудоспособность по классам, группам болезней				
Болезни системы кровообращения	2343713	4,6	41652992	81,4
В том числе:				
острая ревматическая лихорадка, хронические ревматические болезни сердца	42001	0,1	899560	1,8
гипертоническая болезнь	1184876	2,3	16154277	31,6
ишемическая болезнь сердца	448938	0,9	10806017	21,1
цереброваскулярные болезни	241890	0,5	6250580	12,2

Примечание: * - 1800 долл. США/365 дней в году

- средняя заработная плата в РФ по данным Госкомстата на июнь 2002 г. составила 4234 руб.;
- средний годовой валовой внутренний продукт (ВВП) в РФ на душу населения 1800-2300 долл. США, или 155,34 - 198,49 млрд. долл. США в год;
- один работающий создает в среднем общественно-го продукта примерно на 5 долл. США в день или 157,5 руб.

Согласно имеющимся данным, в РФ регистрируется более 1,8 млн. случаев с временной утратой трудоспособности по гипертонической болезни и тесно связанными с ней ИБС и сосудистыми поражениями мозга (табл. 1). Количество дней временной нетрудоспособности по этой позиции составляет более 33 млн. дней в году. С учетом стоимости создаваемого общественно-го продукта его недополучение вследствие нетрудоспособности составит ~ 5,232 млрд. руб./год¹, а выплаты по больничным листам ~ 4,687 млрд. руб./год.²

Таким образом, общие исчисленные экономические потери, складывающиеся из недополучения общественного продукта и выплат по временной нетрудоспособности, составят ~ 9,9 млрд. руб./год, или 314 млн. долл. США. Сопоставляя эти результаты с данными ВВП,

получаем, что общественные потери, связанные с временной нетрудоспособностью составляют 0,2% ВВП. Это фактически означает, что из-за гипертонической болезни 1 день в год РФ не производит общественного продукта, что указывает на социальную значимость этого заболевания.

Рассмотрим частные случаи общественных потерь от ИБС и цереброваскулярной патологии, связанной с артериальной гипертонией и атеросклерозом.

Число дней временной нетрудоспособности по ИБС составляет 10 806 017 дней/год. Недополучение общественного продукта: ~ 1,701 млрд./год³, выплаты по больничным листам ~ 1,52 млрд. руб.⁴ Исчисленные общие потери составляют: ~ 3,22 млрд. руб./год.

Число дней временной нетрудоспособности по цереброваскулярным заболеваниям составляет 6 250 580 дней/год. Недополучение общественного продукта: ~ 984,4 млн. руб.⁵ Выплаты по больничным листам ~ 879,8 млн. руб.⁶ Исчисленные общие потери составляют 1,864 млрд. руб. (рис. 1)

Существенную роль в расходах здравоохранения играет и стоимость госпитализации больных с АГ, ее осложнениями и заболеваниями, тесно с ней свя-

¹ 33210874 дней x 157,5 руб.

² Выплаты по больничным листкам определены следующим образом: 33 210 874 дней: 30 дней = 1 107 029 месяцев нетрудоспособности. С учетом среднемесячной зарплаты расходы составят: 1 107 029 месяцев x 4234 руб.

³ 10 806 017 дней x 157,5 руб.

⁴ 10 806 017 дней: 30 дней ~ 360 200 мес. x 4223 руб.

⁵ 6 250 580 дней x 157,5 руб.

⁶ 6 250 580 дней: 30 дней ~ 208 352 мес. x 4223 руб.

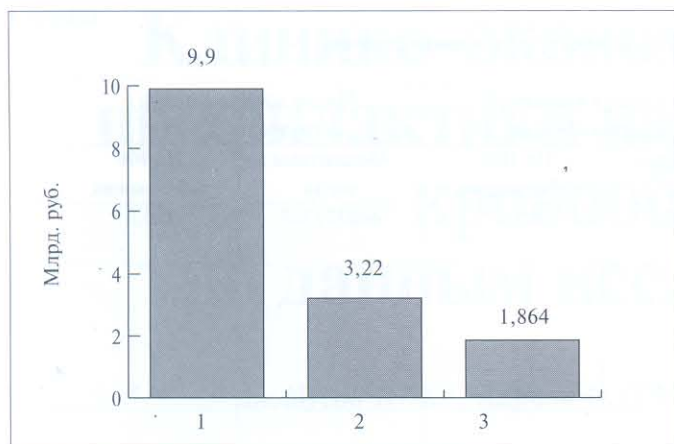


Рис. 1. Ежегодные общественные потери, связанные с временной нетрудоспособностью при болезнях системы кровообращения в Российской Федерации

Примечание: 1 - Гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сосудистые поражения мозга; 2 - ИБС; 3 - цереброваскулярные болезни.

занными — ИБС и сосудистыми поражениями мозга. Согласно данным официальной статистики МЗ РФ, в 2000 г. болезни системы кровообращения составляли 14,8%, а цереброваскулярные болезни — 3,1% среди всех основных причин госпитализации (табл. 2). В свою очередь, среди сердечно-сосудистых заболеваний преобладали стенокардия, АГ, острый инфаркт миокарда и различные формы хронической ИБС. Наибольший койко-день приходится на острый инфаркт миокарда (22,6 койко-дней), при этом же заболевании отмечена наибольшая летальность.

Среди цереброваскулярных заболеваний лидирующее положение занимают цереброваскулярный атеросклероз, закупорка и стеноз церебральных артерий, инфаркт мозга, на которые в целом приходится почти 75% всей патологии мозга, приведшей к госпитализации (табл. 2).

Для расчета экономических показателей нами взяты расценки Прейскуранта медицинских услуг ЦКВГ ФСБ России (2002 г.).

В целом можно полагать, что на лечение вышеперечисленных заболеваний и тратятся большие материальные ресурсы в стационаре.

Нами проведено моделирование стоимости стационарного лечения больных:

- АГ;
- стенокардией;

- острым инфарктом миокарда;
- хронической ИБС;
- ОНМК;
- закупорка и стеноз церебральных артерий;
- инфаркт мозга;
- цереброваскулярный атеросклероз.

При моделировании не учитывалась стоимость лечения больных, умерших в стационаре в результате данного заболевания.

Наибольшие затраты связаны со стационарным лечением стенокардии, других хронических форм ИБС и гипертонической болезни.¹ Из цереброваскулярных заболеваний наибольшие затраты на стационарное лечение производятся на курацию церебрального атеросклероза и инфаркт мозга (табл. 3).

Пример расчета затрат на стационарное лечение больных гипертонической болезнью.

Средний койко-день (табл. 3) составляет 15,2. Его умножаем на стоимость одного койко-дня 500 руб. = 7,6 тыс. руб. К этому добавляются показатели медико-экономического стандарта (табл. 4) по данному заболеванию 3175 руб. и тарифа на дополнительные методы исследования 1531 руб. = 12,3 тыс. руб. Эту сумму умножаем на количество больных, выписанных из стационара с диагнозом гипертоническая болезнь 607 643. В итоге стоимость госпитализации в модельном исследовании составила 7,474 млрд. руб.

Экономический анализ наиболее значимых состояний, осложняющих гипертоническую болезнь, был бы недостаточен, если бы мы не произвели расчет затрат на реабилитацию больных, перенесших ОНМК. Для определения этих показателей нами смоделированы основные процедуры, манипуляции и реабилитационные мероприятия, проводимые таким больным по крайней мере в течение 1 года после инсульта (табл. 4).

При определении общих расходов на реабилитацию нами произведено объединение больных, попадающих в рубрики субарахноидальное кровоизлияние и инфаркт мозга. Диагноз закупорки и стеноз церебральных сосудов нами не учитывался, поскольку исходы в этой группе больных не четко определены как нарушение мозгового кровообращения. Общее количество больных с нарушением мозгового кровообращения составляет 165 387 человек, а общая стоимость реабилитационных

¹ - Расчет произведен следующим образом: среднее количество койко-дней x стоимость койко-дня. К этому суммируются расходы, определенные медико-экономическим стандартом системы ОМС и тариф на дополнительные методы исследования и тарифицированные методы лечения. Полученный результат умножается на общее число выписанных из стационара по поводу данного заболевания.

Таблица 2.

Статистические показатели по Российской Федерации, характеризующие госпитализацию больных с патологией сердечно-сосудистой системы

Наименование болезни	2000 год			
	Взрослые и подростки			
	Выписано больных	Средний койко-день	Умерло	Летальность
ВСЕГО				
в том числе:	25360073	15,9	395367	1,5
Болезни системы кровообращения				
из них:	3756435	18,6	172659	4,59
болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	607643	15,2	1592	0,26
стенокардия	776297	16,7	1514	0,19
острый инфаркт миокарда	201350	22,6	36953	18,3
другие формы острой ИБС	28556	17,2	3318	11,6
хроническая ИБС	515764	17,0	29844	5,7
Цереброваскулярные болезни				
из них:	786652	20,7	73213	9,3
субарахноидальное кровоизлияние	12702	22,9	4144	32,6
внутричерепные кровоизлияния	27630	22,5	22787	82,4
инфаркт мозга	152685	21,0	27866	18,2
инсульт неуточненный, как кровоизлияние или инфаркт	30180	20,8	7009	23,2
закупорка и стеноз прецеребральных, церебральных артерий, другие цереброваскулярные болезни	182510	18,5	3469	1,9
цереброваскулярный атеросклероз	250201	22,0	4821	1,9

и диагностических мероприятий составляет 10,818 млрд. руб. в год.¹

Суммируя эти расходы и стоимость госпитализации,

приведенную выше, получим смоделированные затраты на инсульт в 12,682 млрд. руб. в год.

Настало время определить все смоделированные

Таблица 3

Стоимость госпитализации больных сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологией

Заболевание	Количество выписанных из стационара с данным диагнозом	Сумма стоимости койко-дней, проведенных в стационарах, медико-экономического стандарта ОМС и тарифа на дополнительные методы исследования на 1 больного (тыс. руб.)	Общая стоимость (млрд. руб.)
Гипертоническая болезнь	607 643	12,3	7,474
Стенокардия	776 297	14,7	11,412
Острый инфаркт миокарда	201 350	24,0	4,832
Хроническая ИБС	515 764	15,6	8,046
Закупорка и стеноз церебральных артерий	182 510	16,4	2,993
Инфаркт мозга	152 685	22,0	3,359
Субарахноидальное кровоизлияние	12 702	12,7	0,161
Цереброваскулярный атеросклероз	250 201	17,5	4,379
Всего			42,656

¹ - Стоимость диагностических и реабилитационных мероприятий в течение первого полугодия определяется как произведение этого числа больных на стоимость первого этапа: 165 387 x 59 957 руб. ~ 9,923 млрд. руб., а второго этапа – на стоимость второго 5 456 руб. ~ 0,902 млрд. руб. Общие расходы на реабилитацию таких больных в течение года составляют не менее 10,825 млрд. руб.

Таблица 4

Стоимость годичной реабилитации больных, перенесших ОНМК

Показатели	Необходимое количество в рассматриваемый период	Стоимость единицы (руб.)	Общая стоимость (руб.)	Источник цен
Первые 6 месяцев				
Визиты к специалисту невропатологу	2	757	1 515	Поликлиника №220, Москва
Визиты к терапевту	6	551	3 305	Поликлиника №220, Москва
Анализ крови	6	182	1 089	Больница №1 Администрации Президента РФ
Эхокардиография	1	606	606	Больница №1 Администрации Президента РФ
Магнитно-ядерный резонанс	1	2 400	2 400	Больница №1 Администрации Президента РФ
Допплеровское исследование сосудов головного мозга	2	242	485	Больница №1 Администрации Президента РФ
Компьютерная томография	1	1 212	1 212	Больница №1 Администрации Президента РФ
Патронажное обслуживание средним медперсоналом	30	700	20 996	Общество Красного Креста Юго-Восточного округа, Москва
Реабилитационные мероприятия	21	1 350	28 349	Реабилитационный центр «Загорские дали»
Общая стоимость первых 6 месяцев		59 957		
Вторые 6 месяцев				
Визиты к специалисту невропатологу	1	757	757	Поликлиника №220, Москва
Визиты к терапевту	6	551	3 305	Поликлиника №220, Москва
Анализ крови	3	182	545	Больница №1 Администрации Президента РФ
Эхокардиограмма	1	606	606	Больница №1 Администрации Президента РФ
Допплеровское исследование сосудов головного мозга	1	242	242	Больница №1 Администрации Президента РФ
Общая стоимость вторых 6 месяцев			5 456	
Общая стоимость реабилитации в течение 1 года			65 413	

расходы: общественные потери, вызванные временной нетрудоспособностью, госпитализацией больных, реабилитацией после cerebrovasкулярных катастроф:

- общественные потери, связанные с выплатой по листкам нетрудоспособности и недополучением общественного продукта ~ 9,9 млрд. руб.
- затраты на госпитализацию больных с основными сердечно-сосудистыми и cerebrovasкулярными заболеваниями — 42,656 млрд. руб.

- затраты на реабилитацию в течение года — 10,818 млрд. руб.

- общие смоделированные затраты ~ 63,374 млрд. руб., или 2,012 млрд. долл. США/год, что составляет 1,3% от ВВП РФ.

Таким образом, артериальная гипертензия и тесно связанные с ней поражения сердца и сосудов головного мозга имеют отчетливые социально-экономические по-

следствия. В связи с этим выбор адекватной антигипертензивной терапии, базирующийся на применении средств, отвечающих современным критериям выбора препарата такого ряда, а именно, эффективности в снижении артериального давления, уменьшении риска развития сосудистых катастроф, малым количеством нежелательных лекарственных реакций, а также удовлетворяющий требованиям комплаенса и экономичности, является первоочередной задачей. С этой точки зрения перспективным является рассмотрение клинко-экономических аспектов применения двух наиболее эффективных антигипертензивных средств из групп блокаторов кальциевых каналов и β -адреноблокаторов, лацидипина и атенолола соответственно.

Клинко-экономическое сравнение лацидипина и атенолола.

Почему для анализа выбраны именно эти препараты?

Лацидипин является производным дигидропиридина III поколения, отличающийся особыми физико-химическими свойствами, в частности, очень высокой липофильностью. Он проникает в липидный бислой клеточной мембраны, образует там «депо», а затем медленно высвобождается, длительно взаимодействуя с медленными кальциевыми каналами. Поэтому лацидипин блокирует кальциевые каналы в течение более 24 ч. Таким образом, для этого препарата определяющим является не уровень концентрации его в крови и даже не время ее поддержания внутри терапевтического диапазона, а степень накопления его во внутриклеточных липидных слоях. Подобная особенность его фармакокинетики позволяет не только обеспечить длительность антигипертензивного действия, но и другие эффекты, связанные с уменьшением поступления кальция внутрь клетки, в частности, снижение атеросклеротического поражения сосудов [7].

Лацидипин отличается высокой вазоселективностью. Он в 70-80 раз более избирателен в отношении гладкой мускулатуры артериол, чем гладкой мускулатуры внутренних органов. Кардиодепрессивное действие лацидипина менее выражено, чем у амлодипина, верапамила, дилтиазема и нитрендипина.

Как уже упоминалось выше, лацидипин обладает выраженным и длительным антигипертензивным действием. В дозе 2-6 мг/сут лацидипин при однократном приеме вызывает снижение АД в среднем на 17-21/12-14 мм рт. ст. При монотерапии хороший клинический эффект наблюдается у 59-85% больных с мягкой и умеренной формами ГБ независимо от их возраста, пола или расы. Стабилизация антигипертензивного эффекта лацидипина наступает в течение 3-4 недель, что связано с накоплением его во внутриклеточных «депо». По данным суточного мониторинга АД,

лацидипин равномерно снижает АД в течение 24 ч и эффективно предотвращает подъем АД в ранние утренние часы при приеме его 1 раз в сутки.

Терапия лацидипином благоприятно сказывается на состоянии органов-мишеней у больных АГ. Он вызывает обратное развитие гипертрофии левого желудочка, оказывает рено- и ангиопротективное действие. Несмотря на снижение системного АД, почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации при его применении увеличиваются. При длительной терапии происходит торможение развития атеросклероза и улучшается эндотелиальная функция. Лацидипин улучшает мозговой кровоток и, в отличие от многих других блокаторов кальциевых каналов восстанавливает нарушенные механизмы его ауорегуляции.

Благоприятное влияние рассматриваемого препарата на барорецепторный рефлекс имеет важное клиническое значение при лечении АГ у пожилых больных, у которых нередко бывает гипоперфузия головного мозга в связи с развитием ортостатической гипотонии.

Атенолол же считается эталонным селективным β -адреноблокатором, с которым, как правило, сравнивается эффективность антигипертензивных препаратов различных классов [8, 9]. Он обладает отчетливым антигипертензивным эффектом, сопровождающимся снижением гипертрофии левого желудочка, уменьшением количества осложнений АГ и, как было показано в последние годы - уменьшает количество инсультов [10].

Как уже подчеркивалось выше, необходимо, чтобы антигипертензивные средства уменьшали прогрессирование атеросклероза и вероятность наступления таких связанных с гипертензией и атеросклерозом событий, как острое нарушение мозгового кровообращения, ишемия миокарда. Если повышение АД сопровождается клиническими признаками, то процессы, приводящие к развитию атеросклероза, длительное время остаются бессимптомными. Как правило, терапевтическое вмешательство начинается на тех этапах, когда пациент уже имеет клинические проявления атеросклероза. Классическими факторами риска можно объяснить не более половины случаев развития сердечно-сосудистых осложнений [11], поэтому особое внимание привлекается к оценке выраженности атеросклеротических изменений на ранних стадиях заболевания.

В качестве скринингового метода для выявления ранних изменений используется метод ультразвукового исследования (УЗИ) сонных артерий, поскольку появление атеросклеротических изменений в этой зоне сосудистого русла позволяет определить прогноз развития этого заболевания. Поэтому именно этот метод используется сейчас практически во всех исследованиях, посвященных оценке эффективности лечения, пер-

вичной профилактики осложнений, а также взаимосвязи артериальной гипертензии и системного атеросклероза [12, 13].

Данные Роттердамского исследования показали, что увеличение толщины интимы-медии (ТИМ) в диапазоне нормальных значений (от 0,75 до 0,91 мм) сопровождается увеличением относительного риска развития первого инсульта в 4,8 раза, независимым от многих других факторов риска (мужской пол, возраст, масса тела, курение, сахарный диабет и дислипидемия). Это оказалось справедливо и в отношении риска развития первого инфаркта миокарда [15]. Анализ данных исследования Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC, 15 000 обследованных), показывает, что увеличение ТИМ в диапазоне от 0,6 до 1 мм сопровождается ростом частоты ИБС у мужчин в 4,3 раза, а у женщин в 19,5 раз [16].

Связь снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений с регрессом ТИМ у больных с дислипидемией и бессимптомным поражением сонных артерий продемонстрирована в исследованиях с применением статинов. В исследование ACAPS (461 пациент без анамнеза сердечно-сосудистых осложнений), темпы прогрессирования ТИМ сонных артерий были достоверно ниже на фоне лечения статинами, что привело к снижению частоты инсультов и инфаркта миокарда в 2,8 раза [17]. В исследовании CLAS (Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study) была доказана взаимосвязь относительного риска коронарной смерти с увеличением

ТИМ. Если риск при возрастании ТИМ $<0,011$ мм/год принять за единицу, то при прогрессировании ТИМ 0,011–0,017 мм/год риск увеличивается в 1,6 раза, 0,018–0,033 мм/год – в 2,3 раза, а при скорости увеличения ТИМ $>0,034$ мм/год – в 2,8 раза [18]. Забегая вперед, отметим, что прогрессирование ТИМ при использовании лацидипина (по итогам исследования ELSA) составило 0,006 мм/год, а ателолола – 0,015 мм/год. Следовательно, можно ожидать, что применение лацидипина в сравнении с ателололом потенциально может привести к снижению вероятности коронарной смерти в 1,6 раза.

Многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование ELSA было проведено в 23 центрах Италии, Швеции, Германии, Великобритании, Испании, Франции, Греции. В него были включены лица обоего пола в возрасте 45–75 лет с АГ (диастолическое АД 95–115 мм рт. ст. и систолическое АД 150–210 мм рт. ст.), у которых ТИМ сонных артерий не превышала 4 мм. Среди главных критериев исключения были: сахарный диабет типа I, перенесенный в течение предшествующих 12 месяцев инфаркт миокарда или инсульт в течение 6 мес до включения, анамнез сердечной недостаточности в течение этого же периода времени или эндартерэктомии сонных артерий, потребность в дополнительной антигипертензивной терапии.

После периода плацебо продолжительностью 1 мес пациенты рандомизировались для получения лацидипина

Схема исследования

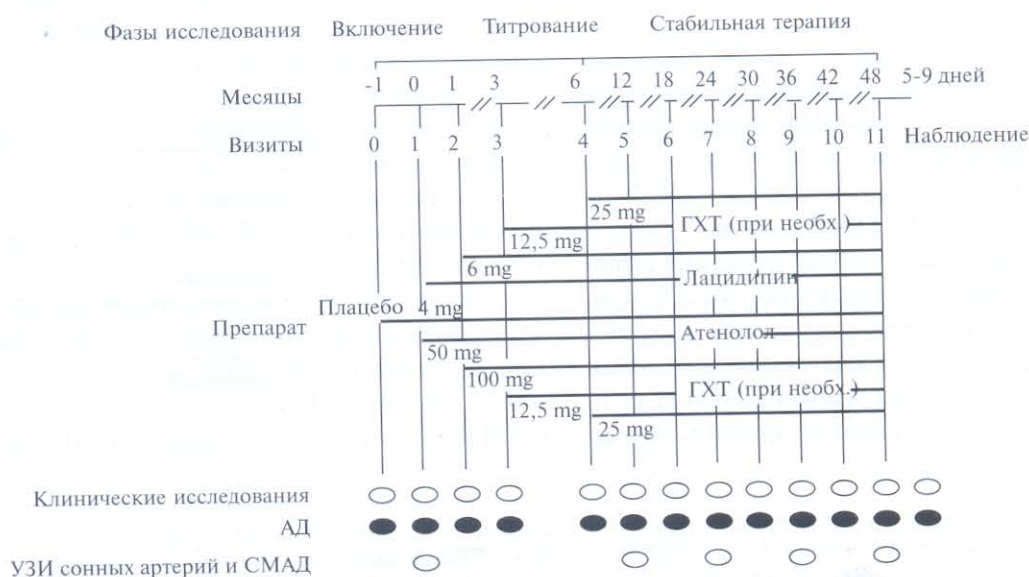


Рис. 1.

Популяции оценки эффективности и безопасности в исследовании ELSA (n)

	Лацидипин	Атенолол
Популяция оценки безопасности	1177	1157
Популяция ИТТ	1022	1006
Популяция анализа по протоколу-1	942	926
Популяция анализа по протоколу-2	906	901
Популяция завершивших исследование	755	764

пина 4-6 мг однократно в сутки или атенолола 50-100 мг однократно в сутки. Длительность исследования составила 4 года. Через 1, 2, 3 и 4 года лечения проводились УЗИ сонных артерий и суточное мониторирование АД (схема исследования приведена на рис. 1). Период титрования дозы составил 3 мес, после чего к терапии мог быть добавлен гидрохлортиазид 12,5 мг однократно в сутки, доза которого при необходимости увеличивалась до 25 мг однократно в сутки через 3 мес. Показанием для увеличения дозы и/или дополнительного назначения гидрохлортиазида служило недостижение целевого диастолического АД <90 мм рт.ст.

УЗИ сонных артерий проводилось в В-режиме по единому протоколу 46 сертифицированными специалистами. На каждом визите производилась дублированная запись исследования для контроля качества и воспроизводимости измерений. Все записи УЗИ сонных артерий анализировались централизованно группой экспертов для исключения субъективизма в оценке данных, в конце исследования повторный анализ записей производился с помощью двойного слепого контроля [19].

Основной целью исследования ELSA было сравнение динамики ТИМ сонной артерии на фоне 4-летней терапии лацидипином или атенололом у больных АГ с исходно нормальными и/или измененными сонными артериями.

Первичной переменной в исследовании ELSA был показатель СВМ_{тах} — определенное с обеих сторон среднее значение максимальной ТИМ четырех дальних стенок в области бифуркации и общей сонной артерии. Нормой считали ТИМ < 1 мм, утолщением — ТИМ ≥ 1- < 1,3 мм, критерием бляшки — ТИМ ≥ 1,3 мм.

Вторичная цель включала: оценку динамики М_{тах} и Т_{мах}, прогрессирования/регресса ранее существовавших бляшек, частоты сердечно-сосудистых осложнений, динамику клинического АД и показателей СМАД. М_{тах} определялось как среднее значение ТИМ 12 дальних и ближних стенок общей сонной артерии, бифур-

кации и внутренней сонной артерии, измеренных с обеих сторон, Т_{мах} — как наибольшее значение ТИМ любой стенки любого сегмента у конкретного больного.

В исследование были включены 3407 пациентов, рандомизированы — 2334 человека. Пациенты, хотя бы однократно принявшие исследуемый препарат, составили популяцию оценки безопасности (ПБ).

2035 человек из ПБ, имеющие, по крайней мере, одну исходную запись УЗИ сонных артерий и одну запись на фоне лечения, составили популяцию всех включенных пациентов (ИТТ). 1884 пациента из ИТТ, завершившие исследование без существенных отклонений от протокола и имеющих последнюю запись УЗИ сонных артерий в период менее 90 дней после окончания активной терапии, составили первую популяцию анализа по протоколу (ППП-1). Вторая популяция анализа по протоколу (ППП-2) не была предопределена перед исследованием и была выделена после его завершения. ППП-2 включала 1807 пациентов, у которых хотя бы одна запись УЗИ сонных артерий после рандомизации была выполнена на фоне активной терапии. Популяцию завершивших исследование (ПЗ) составили 1519 пациентов, которые полностью завершили 4-летнее лечение без существенных отклонений от протокола.

В дальнейшем при фармакоэкономическом анализе нами были использованы данные, полученные по группе ПЗ. К тому же расчеты производились с учетом монотерапии изученными препаратами, поскольку большая часть пациентов (по 65%) в обеих группах получала лацидипин или атенолол.

При анализе динамики СВМ_{тах} методом повторных измерений (когда учитывались данные всех повторных измерений экспертов у конкретного больного) было выявлено достоверное замедление темпов увеличения показателя в группе больных, леченных лацидипином, по сравнению с пациентами получавшими атенолол.¹ В группе ПЗ темпы ежегодного увеличения СВМ_{тах} были на 40%, а в группе ППП-2 на 60% ниже

¹ - в ПНЛ различия изменений между лацидипином и атенололом составили -0,0227 (доверительный интервал (ДИ) - 0,0330 - -0,0124, p<0,0001), в ППП-1 -0,0276 (-0,0381 - -0,0171, p<0,0001), в ППП-2 -0,0293 (-0,0399 - -0,0187, p<0,0001), в ПЗ -0,0281 (-0,0394 - -0,0167, p<0,0001). По сравнению с исходными значениями в группе пациентов, получавших лацидипин, было отмечено менее выраженное увеличение СВМ_{тах}, чем у пациентов, леченных атенололом, при этом в группах ППП-1, ППП-2 и ПЗ различия между двумя режимами были достоверны. Прогрессирование СВМ_{тах} было на 40% менее выражено при использовании лацидипина.

Динамика СВМ_{max} на фоне лечения

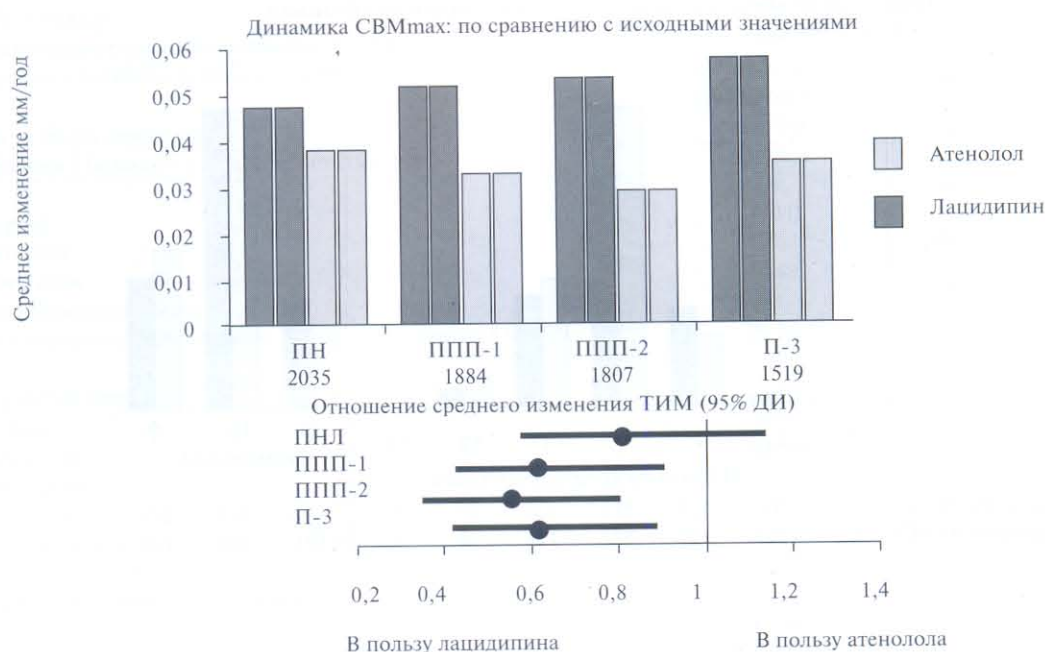


Рис. 2.

в группе лацидипина, чем в группе атенолола (рис. 2).

Лечение лацидипином сопровождалось достоверно более выраженным по сравнению с атенололом умень-

шением ТИМ (рис. 3). Эффект лацидипина был на 0,01 мм более выражен в области бифуркации, чем в общей сонной артерии.

На фоне лечения лацидипином число пациентов, у которых отмечалось увеличение количества атеросклеротических бляшек, было достоверно меньше на 18%, а пациентов, у которых количество бляшек уменьшилось, — достоверно больше на 31% по сравнению с атенололом (рис. 4).

Эти морфологические сдвиги подтверждаются клиническими результатами, показывающими преимущества лацидипина перед атенололом в отношении событий, связанных с атеросклеротическими изменениями сосудов (рис. 5). В группе больных, получавших лацидипин, отмечалась тенденция к снижению частоты инсультов, сердечно-сосудистых осложнений, в том числе смертельных, что и было использовано нами для фармакоэкономического анализа.

Нами был определен показатель NNT (Number Needed to Treat), отражающий прогнозные значения стоимости лечения по предупреждению одного случая неэффективности медикаментозной терапии. Он определяется как отношение 1 к дельте снижения абсолютного риска:

$NNT = 1 : \Delta$ снижения абсолютного риска события

Для анализа выбраны следующие точки: инсульт, сердечно-сосудистые осложнения и сердечно-сосудистая смерть (табл. 6).

Динамика ТИМ общей сонной артерии и в области бифуркации на фоне лечения лацидипином и атенололом (модель повторных изменений)

О - общая артерия
Б - бифуркация

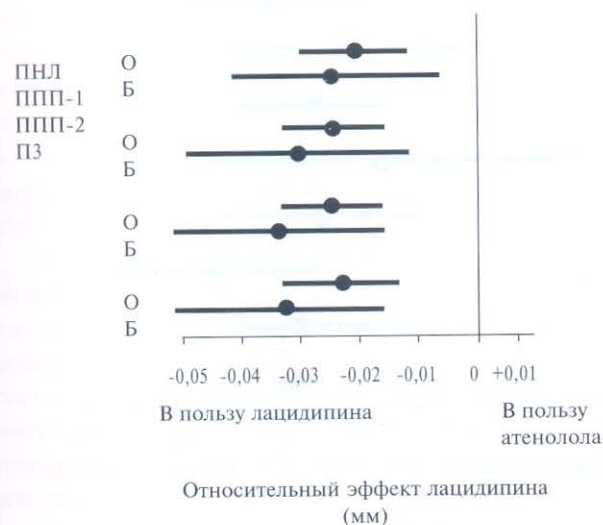


Рис. 3.

Динамика количества атеросклеротических бляшек на фоне лечения

Изменение количества атеросклеротических бляшек на 1 больного на фоне лечения

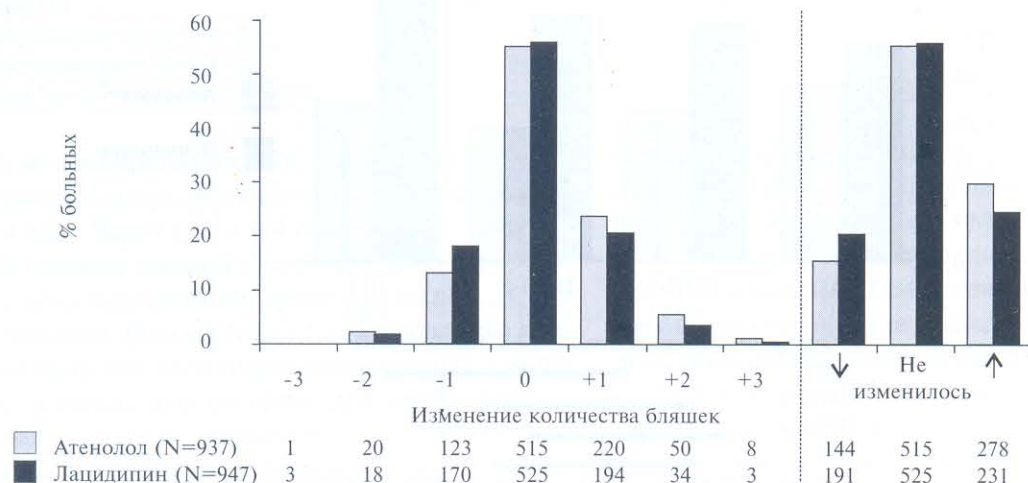


Рис. 4.

Частота сердечно-сосудистых осложнений

Относительный риск осложнений на фоне лечения лацидипином и атенололом

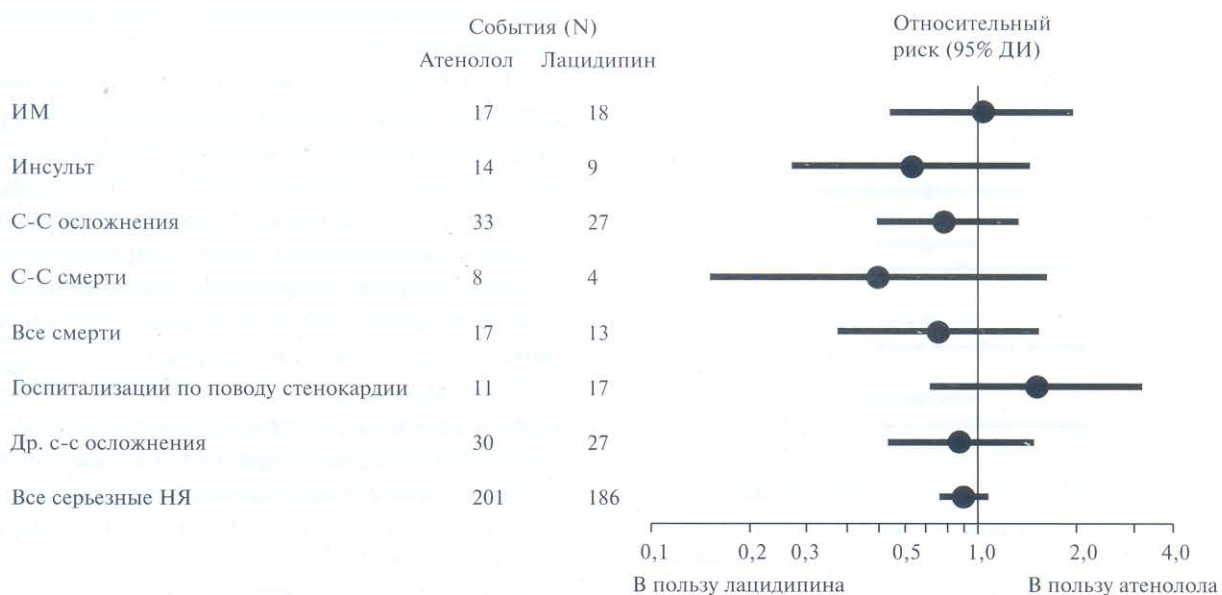


Рис. 5.

Таблица 6

Экономический анализ событий, возникших при применении лацидипина и атенолола (по результатам исследования ELSA)

	Лацидипин	Атенолол
Количество больных (n)	764	755
Дозировки, использованные в исследовании (мг/сут)	4-6	100
Средневзвешенная стоимость за упаковку (руб.)*	Тб 2 мг N14 – 150 Тб 4 мг N14 – 250	Тб 100 мг N14 – 42,5
Средняя цена за месяц лечения (руб.)	500-800	85
Стоимость лечения 1 больного в течение 4 лет (тыс. руб.)	24-38,4	4,08
Инсульт (n)	9	14
Абсолютный риск	0,0112	0,0189
Δ абсолютного риска	0,0077	
Относительный риск	0,63	
NNT для предупреждения 1 инсульта	1	129,9
Прогнозная стоимость предупреждения 1 инсульта в течение 4 лет (тыс. руб.)	28-34,2	529,99
Сердечно-сосудистые смерти (n)	4	8
Абсолютный риск	0,0053	0,0107
Δ абсолютного риска	0,0054	
Относительный риск	0,49	
NNT для предупреждения 1 случая смерти	1	185,2
Прогнозная стоимость предупреждения 1 сердечно-сосудистой смерти в течение 4 лет (тыс. руб.)	28-34,2	749,1
Крупные сердечно-сосудистые осложнения (n)	27	33
Абсолютный риск	0,0366	0,0457
Δ абсолютного риска	0,0091	
Относительный риск	0,80	
NNT для предупреждения 1 крупного сердечно-сосудистого осложнения	1	109,9
Прогнозная стоимость предупреждения 1 крупного сердечно-сосудистого осложнения в течение 4 лет (тыс. руб.)	24-34,2	447,9

Примечание: * - цены на препараты указаны по прайс-листам дистрибьюторов [20] по состоянию на сентябрь 2002 г.

Расчет показателей NNT для вышеуказанных событий, показывает, что лацидипин имеет экономические преимущества перед атенололом по влиянию на прогноз артериальной гипертензии. Так, в частности, для предупреждения инсульта в течение 4 лет у 1 больного на 1 курс применяемого лацидипина необходимо применить почти 130 курсов атенолола, применение которого обойдется в 15,5-18,9 раз дороже. Для предупреждения сердечно-сосудистой смерти и крупных сердечно-сосудистых осложнений потенциально необходимо затрат на атенолол в 21,9-26,8 раз и в 13,1-18,7 раз соответственно больше, чем на лацидипин.

Учитывая, что лацидипин уменьшает абсолютный риск развития инсульта в течение 4-х лет на 0,77%, имеется возможность смоделировать снижение расходов на лечение этого заболевания у 1000 пациентов. Общие расходы на лечение и реабилитацию 1000 больных с инсультом достигают 76,68 млн. руб. Экономия средств при уменьшении числа больных инсультом (на 7,7 чел.) составляет не менее 590,436 тыс. руб. С учетом расходов на применение лацидипина в дозах 4-6 мг/сут в течение 4-х лет (184,8 тыс. руб. – 295,68 тыс. руб. соот-

ветственно) на 1 рубль, вложенный в лечение лацидипином в дозировке 4 мг/сут экономическая отдача составит 3,2 руб.¹, а при назначении его в дозе 6 мг/сут – 2 руб.²

Таким образом, налицо экономическая целесообразность применения лацидипина в качестве антигипертензивного и антиатеросклеротического средства для предупреждения инсультов. Расчетные сравнения лацидипина и атенолола по показателю NNT указывают на экономические преимущества лацидипина.

Нам представляется важным, чтобы не только администраторы здравоохранения, но и практические врачи, реально представляли клинические и экономические преимущества использования антигипертензивных средств с дополнительными поливалентными эффектами, позволяющими препятствовать прогрессии атеросклероза за счет различных механизмов. В частности, ан-

¹ - 590,436 тыс. руб.: 184,8 тыс. руб.

² - 590,436 тыс. руб.: 295,68 тыс. руб.

тиатеросклеротические эффекты лацидипина реализуются за счет его пролонгированного антикальциевого и антиоксидантного действия. Экономичность выбора лацидипина в качестве средства для нормализации АД на длительную перспективу (отсутствие толерантности, снижение риска инсультов, повышение качества жизни, отсутствие значимых нежелательных лекарственных реакций) доказывается проведенными тщательными корректными расчетами, представленными в прочитанном вами материале. Уменьшение бремени общественных экономических потерь за счет включения в формулярные списки наиболее экономичных и в то же время эффективных препаратов, безусловно, лежит на плечах представителей органов управления здравоохранения. Но очевидно также, что не только знание практическими врачами механизмов действия, эффективных схем назначения, побочных эффектов и других клинко-фармакологических характеристик выбираемого препарата важно в современных условиях. От практика требуется «интеллигентный выбор» лекарства, основанный и на тех доказательствах его эффективности, которые лежат в плоскости клини-

ко-экономических характеристик. Как показывает наш опыт, никаких препятствий в освоении врачами основ фармакоэкономики нет, конечно, в том случае, если экономические доказательства преимуществ схем фармакотерапии подкрепляются достоверными клиническими результатами и наоборот.

Abstract

The economic feasibility of lacidipin administration as hypotensive and antiatherosclerotic drug for stroke prevention is discussed in the article. The comparison of NNT parameters for lacidipin and atenolol demonstrates economic advantages of lacidipin. It is obviously important, that not only managers of public health services, but also the practical doctors, must learn clinical and economic advantages of antihypertensive drugs with additional polyvalent effects which allow to interfere atherosclerosis progression. The profitability of a lacidipin choice as a drug for BP normalization on long prospect (absence of tolerance, risk reduction of stroke, increase of QoL, absence of serious undesirable reactions) is proved by the careful correct accounts.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ламфуллин И.А. Антагонисты кальция в кардиологической практике // Качественная клиническая практика. - 2001. - №2. - С.87-96
2. Zaverke K.B., McAlister F.A., Campbell N.R. et al. The 2001 Canadian recommendations for the management of hypertension: Part one - Assessment for diagnosis, cardiovascular risk, causes and lifestyle modification // Can. J. Cardiol. - 2002. - Vol.18. - No.6. - P.604-624
3. Furberg C.D., Psaty B.M., Pahor M., Alderman M.H. Clinical Implications of Recent Findings from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment To Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) and Other Studies of Hypertension // Ann. Intern. Med. - 2001. - Vol.135. - No.12. - P.1074-1078
4. Ramakrishna G., Schechter C.B., Phillips R.A. Diagnosis and Treatment of Isolated Systolic Hypertension in the Elderly: Results of a Survey Four Years Post-SHEP // Am. J. Geriatr. Cardiol. - 1997. - Vol.6. - No.4. - P.21-36
5. Cushman W.C. Systolic hypertension and cardiovascular risk reduction: a clinical review // Curr. Hypertens. Rep. - 2001. - Vol.3 (Suppl. 1). - P.S11-S15.
6. Schafheutle E.J., Hassell K., Noyce P.R., Weiss M.C. Access to medicines: cost as an influence on the views and behaviour of patients // Health. Soc. Care. Community. - 2002. - Vol.10. - No.3. - P.187-195
7. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Романова Н.Е., Шатунова И.М. Клиническая фармакология основных классов антигипертензивных препаратов // Consilium Medicum. - 2000. - Т.2. - №3. - С.
8. Dahlof B., Zanchetti A., Diez J. et al. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy // J. Hypertens. - 2002. - Vol.20. - No.9. - P.1855-1864
9. Schiffrin E.L., Pu Q., Park J.B. et al. Effect of amlodipine compared to atenolol on small arteries of previously untreated essential hypertensive patients // Am. J. Hypertens. - 2002. - Vol.15. - No.2. - Pt.1. - P.105-110
10. Perry H.M. Jr., Davis B.R., Price T.R. et al. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) // JAMA. - 2000. - Vol.284. - No.4. - P.465-471.
11. Kuulasmaa K., Tunstall-Pedoe H., Dobson A., et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations // Lancet. - 2000. - Vol.355. - P.675-687.
12. Mancia G., Parati G., Hennig M. et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) // J. Hypertens. - 2001. - Vol.19. - No.11. - P.1981-1989
13. Claessens P., Claessens C., Claessens M. et al. The "CARFEM" vascular index as a predictor of coronary atherosclerosis // Med. Sci. Monit. - 2002. - Vol.8. - No.1. - P.1-9
14. Salonen R., Salonen J.T. Carotid atherosclerosis in relation to systolic and diastolic blood pressure. Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study // Ann. Intern. Med. - 1991. - Vol.23. - P.23-27
15. Bots M.L., Hoes A.W., Koudstaal P.J. et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction. The Rotterdam Study // Circulation. - 1997. - Vol.96. - P.1432-1437
16. Burke G.L., Evans G.W., Riley W.A. et al. The ARIC Study Group: Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular diseases in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study // Stroke. - 1995. - Vol.26. - P.386-391
17. Furberg C.D., Adams Jr H.P., Applegate W.B. et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group // Circulation. - 1994. - Vol.90. - P.1679-1687.
18. Hodis H.N., Mack W.J., Dunn M. et al. Intermediate-Density Lipoproteins and Progression of Carotid Arterial Wall Intima-Media Thickness // Circulation. - 1997. - Vol.95. - P.2022-2026
19. Mercuri M., Tang R., Phillips R.M., Bond M.G. Ultrasound protocol and quality control procedures in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) // Blood Pressure. - 1996. - Vol.5 (Suppl. 4). - P.20-23
20. <http://www.pharmindex.ru>

Антигипертензивный эффект иАПФ при взаимодействии с НПВС и аспирином

М.П. Савенков, С.А. Бродская, С.Н. Иванов

Кафедра клинической функциональной диагностики с курсом функциональной диагностики в педиатрии, факультет усовершенствования врачей, Российский государственный медицинский университет, Москва

В последние годы большую актуальность приобрела проблема взаимодействия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС). В ранее проведенных исследованиях отмечалось уменьшение гемодинамического, антигипертензивного и органопротективного эффектов при применении иАПФ в комбинации с индометацином, аспирином и некоторыми другими НПВС [6, 9, 14, 16]. Предполагается, что в основе этих нежелательных эффектов лежит угнетение НПВС синтеза вазодилатирующих простагландинов [3, 13, 15]. До настоящего времени остаются противоречивыми результаты исследований взаимодействия иАПФ с аспирином [1, 7, 9, 11, 18], практически не проводилось сравнительных исследований по оценке взаимодействия НПВС с различными иАПФ, отличающимися своими фармакологическими свойствами.

Целью проведенного исследования явилось изучение влияния НПВС на антигипертензивную активность различных иАПФ: эналаприл-малеата (Эднит, «Гедеон Рихтер», Венгрия) — пролекарственной формы иАПФ, требующей первичной биотрансформации в печени, и лизиноприла (Диротон, «Гедеон Рихтер», Венгрия) — активной лекарственной формы иАПФ.

Материалы и методы. Обследовано 17 мужчин и 13 женщины в возрасте 45–70 лет (средний возраст — 53,7 ± 2,6 года) с артериальной гипертензией I и II степени со средним и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и сопутствующим остеохондрозом позвоночника с корешковым синдромом.

У 20 больных последовательно применялись: первые 2 нед. — эналаприл (5 мг 2 раза в день); на 3-й и 4-й нед. — эналаприл (5 мг 2 раза в день) в комбинации с НПВС; 5-я нед. — период «вымывания» лекарственных средств, в течение которого больные не принимали иАПФ и НПВС; на 6-й и 7-й нед. — лизиноприл (10 мг 1 раз в день); на 8-й и 9-й нед. — лизиноприл (10 мг 1 раз в день) в комбинации с НПВС.

В качестве НПВС применялись: индометацин (75 мг 3 раза в день), ацетилсалициловая кислота (500 мг 2 раза в день) и ибупрофен (400 мг 3 раза в день).

Контроль за лечением осуществлялся с помощью суточного мониторирования артериального давления (СМАД) аппаратом АВРМ-04 («Медитех», Венгрия). СМАД проводилось перед лечением и далее с 2-недельными интервалами после каждого лечебного этапа.

У 10 больных с помощью казуального мониторирования АД была оценена динамика АД при приеме эна-

лаприла 10 мг 1 раз в день и ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозах 500 и 100 мг 1 раз в день. Динамика АД оценивалась через 5–7 дней после начала приема АСК.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью компьютерной программы «Microsoft® Excel 2000».

Результаты. Результаты СМАД подтвердили высокую антигипертензивную активность эналаприла и лизиноприла. При монотерапии хороший и удовлетворительный эффект был достигнут у 14 из 20 (70%) больных, принимавших эналаприл, и у 17 из 20 (85%) больных, леченных лизиноприлом.

Антигипертензивный эффект обоих препаратов характеризовался снижением как систолического, так и диастолического АД и в дневное, и в ночное время суток. Оба препарата значительно снизили длительность (индекс времени) и выраженность (индекс площади) артериальной гипертензии (табл. 1, 2). При применении эналаприла и лизиноприла не отмечалось увеличения ЧСС, а также значительного изменения вариабельности АД и ЧСС.

Дополнительный прием НПВС сопровождался су-

Таблица 1

Динамика показателей СМАД при применении эналаприла с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС)

Показатели			До лечения, мм рт.ст.	Изменение показателя, %		Снижение эффекта, %
				эналаприл	эналаприл +НПВС	
Среднее АД	Сутки	Сист.	150±2,1	-7,4*	-4,6*	36
		Диаст.	94±1,5	-10,6*	-6,4*	40
	День	Сист.	154±2,0	- 6,4*	-3,9*	40
		Диаст.	97±1,7	- 8,2*	- 4,2	50
	Ночь	Сист.	142±3,2	- 9,9*	- 6,3*	35
		Диаст.	85±1,9	- 14,2*	- 8,2	42
Средняя ЧСС		Сутки	69±1,5	-1,4	-1,4	-
		День	74±1,8	- 4,1	- 3,1	-
		Ночь	62±1,9	-	- 1,7	-
Индекс времени, %		Сист.	82±2,8	-29,8*	-42,4*	41
		Диаст.	71±4,7	- 28,2*	-44,1*	38
Индекс площади, мм рт.ст./ч		Сист.	442±49,5	-32,1*	-42,4*	23
		Диаст.	227±26,9	-55,1	-44,2	22

Примечание. * - статистически достоверное ($p < 0,05$) изменение показателя относительно такового до лечения.

щественным снижением антигипертензивного эффекта эналаприла. Практически все показатели СМАД были на 22-50% меньше по сравнению с таковыми при монотерапии эналаприлом (табл. 1).

При применении лизиноприла НПВС-индуцированное снижение антигипертензивного эффекта оказалось значительно менее выраженным, чем при применении эналаприла. Показатели СМАД снижались лишь на 4,5-10% (табл. 2).

Проведенное дополнительное исследование динамики АД у 10 больных, леченных эналаприлом в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в дозах 100 и 500 мг показало, что применение аспирина в дозе 100 мг не сопровождалось статистически значимым сниже-

нием антигипертензивного эффекта эналаприла. При использовании АСК в дозе 500 мг отмечено снижение антигипертензивного действия эналаприла как в отношении систолического, так и диастолического давления. Величина пикового снижения АД соответственно уменьшилась на 28,5 и 24,2%. Полученные данные свидетельствуют о дозозависимом характере взаимодействия АСК и эналаприла.

Обсуждение. Ингибиторы АПФ прочно заняли одно из ведущих мест в лечении больных с артериальной гипертонией, сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда и сахарным диабетом [20]. Основным механизмом действия препаратов этой группы является сни-

Таблица 2

Динамика показателей СМАД при применении лизиноприла с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС)

Показатели			До лечения, мм рт.ст.	Изменение показателя, %		Снижение эффекта, %
				лизиноприл	лизиноприл +НПВС	
Среднее АД	Сутки	Сист.	152±2,4	-12,5*	-11,9*	5,1
		Диаст.	96±1,7	-17,7*	16,7*	6,4
	День	Сист.	157±2,3	-12,2*	11,6*	5,4
		Диаст.	99±1,9	-15,2*	16,2*	7,7
	Ночь	Сист.	143±3,3	-13,9*	-12,6*	10
		Диаст.	87±1,5	-19,5*	-20,7	-
Средняя ЧСС	Сутки	68±1,8	+4,4	+1,4	-	
	День	73±1,6	-	+1,3	-	
	Ночь	61±1,4	+4,9	+1,6	-	
Индекс времени, %	Сист.	88±3,2	-48,8*	-46,6*	-4,5	
	Диаст.	73±4,6	-65,8*	-61,7*	-6,2	
Индекс площади, мм рт.ст./ч	Сист.	448±46,3	-63,6*	-59,6*	-6,3	
	Диаст.	231±24,2	-77,9*	71,9*	-7,3	

Примечание. * - статистически достоверное ($p < 0,05$) изменение показателя относительно такового до лечения.

жение образования ангиотензина-II и гемодинамическая разгрузка сердечно-сосудистой системы в результате вазодилатации, увеличения диуреза и уменьшения активности симпатической нервной системы [19]. Ставшие классическими в области доказательной медицины исследования CONSENSUS, V-HeFT, SOLVD, STOP-Hypertension 2 и ABCD раскрыли большие возможности применения эналаприла-малеата в качестве средства, замедляющего прогрессирование сердечной недостаточности, снижающего АД, обладающего органопротективными свойствами, а также улучшающего качество и прогноз жизни больных [20]. Аналогичные положительные результаты были получены в исследованиях ATLAS, GISSI-3 и EUCLID [20] при применении у больных с сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда и сахарным диабетом лизиноприла — более совершенного представителя иАПФ, являющегося активным, нелипофильным, препаратом с более длительным (24 ч) действием [10]. После проведенных многоцентровых исследований эналаприл, а в последние годы и лизиноприл, стали с успехом применяться на практике как в лечебных, так и профилактических целях.

В этой связи особую настороженность вызвало появление информации о возможном отрицательном взаимодействии эналаприла с аспирином и другими НПВС. Так, в многоцентровом исследовании SOLVD [18] было отмечено снижение кардиопротективного эффекта эналаприла у больных с ХСН при применении аспирина. Однако до настоящего времени эти данные не получили убедительного подтверждения [1, 13]. В целом ряде ранее проведенных исследований показано снижение в диапазоне от 3 до 34% антигипертензивного эффекта эналаприла при его комбинированном применении с НПВС [15, 16, 17]. Аспирин и индометацин в большей степени снижали терапевтическую активность иАПФ, чем индобуфен [16].

Считается, что основной причиной уменьшения гемодинамической активности иАПФ является НПВС-индуцированное угнетение синтеза вазодилатационных простагландинов [3, 13, 14, 15]. Существуют также данные о том, что снижение терапевтического эффекта иАПФ препаратами АСК имеет дозозависимый характер и начинается проявляться лишь при применении АСК в суточной дозе 300 мг и более [3, 5, 7, 13]. Убедительных доказательств отрицательного взаимодействия иАПФ и АСК в противотромботической дозировке (100-300 мг) получено не было [1, 11].

В проведенном исследовании с помощью суточного мониторинга АД (СМАД) получены данные, подтверждающие высокую антигипертензивную активность иАПФ эналаприла и лизиноприла, а также воз-

можность снижения гипотензивного действия при комбинированном применении этих препаратов с НПВС. Анализ современной литературы позволяет сделать предположение, что угнетение синтеза вазодилатирующих простагландинов является далеко не единственным механизмом взаимодействия иАПФ и НПВС. Возможно, в основе отрицательного взаимодействия иАПФ и НПВС лежат метаболические механизмы, связанные с биотрансформацией эналаприла и АСК. Речь идет о гидролизе препаратов в печени под действием эстераз. С помощью этих ферментов эналаприл превращается в активную форму — эналаприлат, а АСК — в первичный метаболит — салициловую кислоту. Гидролитическая активация эналаприла и инаktivация аспирина является ключевым этапом в метаболизме препаратов, определяющих их терапевтическую активность [2, 8, 12, 19]. Гидролиз ацетилсалициловой кислоты не зависит от возраста и пола человека и не может быть увеличен приемом повторных доз препарата [4]. Предположение о близости процессов метаболической трансформации НПВС и эналаприла подтверждается сведениями о близком по времени достижения максимальной концентрации в крови (3-4 ч) метаболитов этих лекарственных форм (эналаприлата и салицилата). Таким образом, имеется основание предполагать, что пролекарственные формы иАПФ, в частности эналаприл-малеат, и НПВС, в частности ацетилсалициловая кислота, могут находиться в конкурентных взаимоотношениях в процессе печеночного метаболизма. Сделанное предположение позволяет объяснить полученные в настоящем исследовании данные о значительно меньшем влиянии НПВС на антигипертензивный эффект лизиноприла. Известно, что лизиноприл является активным лекарственным средством и ему не требуется конкурентной с НПВС метаболической активации в печени. Таким образом, в случае необходимости комбинированного применения иАПФ с НПВС следует отдать предпочтение лизиноприлу в связи с меньшим риском отрицательного взаимодействия препаратов.

Необходимо также отметить, что взаимодействие иАПФ с НПВС имеет дозозависимый характер. Для большинства НПВС, применяющихся в сравнительно узком диапазоне эффективных терапевтических дозировок, проблема дозозависимой вариабельности взаимодействия с иАПФ не имеет большого практического значения. Так, в случае комбинированного использования препаратов необходимо учитывать риск снижения антигипертензивного эффекта и возможность уменьшения этого риска за счет применения лизиноприла. Сложнее обстоит дело при использовании аспирина. На практике АСК применяется в очень широком диапазоне: от нескольких граммов до 100 мг и менее.

Учитывая результаты ранее проведенных исследований [1], в частности GISSI-3 [11] и полученные нами данные, можно заключить, что курсовое назначение АСК в противотромботических дозах 100-300 мг не уменьшает терапевтические эффекты иАПФ. При применении АСК в больших дозировках риск отрицательного взаимодействия с иАПФ возрастает, о чем необходимо помнить при лечении больных, отдавая предпочтение активным препаратам иАПФ, не требующих метаболической биотрансформации в печени или увеличивая дозы иАПФ до достижения желаемого терапевтического воздействия.

Вместе с тем, учитывая результаты исследования SOLVD [18], полностью исключить вероятность отрицательного взаимодействия малых доз аспирина с иАПФ, особенно при очень длительном применении этих препаратов, пока не представляется возможным. Этот вопрос, так же как и поиск новых альтернативных профилактических комбинаций иАПФ с другими антиагрегантными препаратами, в частности, возможно, с клопидогрелем или дипиридамолом, подлежит дальнейшему изучению.

Выводы:

1. По данным СМАД, отмечается снижение антигипертензивного эффекта эналаприла при его комбинированном применении с НПВС.
2. При лечении лизиноприлом НПВС менее выра-

женно снижают его антигипертензивную активность. Комбинация этих препаратов является предпочтительной для применения у больных АГ с дегенеративными заболеваниями суставов.

3. Аспирин в малых дозах (100 мг) не оказывает отрицательного влияния на антигипертензивный эффект эналаприла.

Abstract

20 patients with arterial hypertension of I-II degree were treated with different regimes of ACE inhibitors under the daily BP monitoring. Next treatment regimes were administered: enalapril.

(5mg b.i.d.) and lisinopril (10 mg p.d.) as monotherapy, and also in a combination with NSAID -indomethacin (25 mg t.i.d.) or ibuprofen (400 mg t.i.d.) or aspirin (500 mg b.i.d.). The assessment of BP dynamics was performed in 10 patients on aspirin 500 mg and 100 mg.

It was demonstrated, that the combined administration with NSAID results in reduction of antihypertensive effect of enalapril (according to parameters of BP daily monitoring - from 22 up to 50 %) and in much less degree - in case with lisinopril (according to parameters of BP daily monitoring - not more than 10%). Aspirin in a daily dose 100 mg did not cause reduction of antihypertensive effect.

The concept of competitive interaction between ACE inhibitors and NSAID in process of liver metabolism of preparations was offered as explanation for the received data.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнов Г.П., Розанов А.В. Некоторые аспекты совместного применения ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов АПФ у больных в постинфарктном периоде // Клиническая фармакология и терапия, 2000, т. 9, № 4, с. 16-18.
2. Ясиновский М.А., Лецицкий А.Ф., Баркаган З.С., Остапчук Н.А. // Салицилаты. (Современные представления о фармакодинамике и клиническое применение). - М., 1975, с. 232.
3. Alimento M., Campodonico J., Santambrogio G. et al. The antagonistic effect of aspirin on the expression of prostaglandin participation in the antihypertensive activity of ACE inhibitors, *Catrdiologia*, 1997, vol. 42(6), p. 605-610.
4. Costello P.B., Caruana J.A., Green F.A. The relative roles of hydrolases of erythrocyte and other tissue in controlling aspirin survival in vivo, *Arthritis Rheum*, 1984, vol. 26, p. 422-31.
5. De Groote P., Aumegeat V., Meurice T. et al. Aspirin, angiotensin converting enzyme inhibitors and cardiac insufficiency. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss*, 2000, vol. 93(2), p. 167-171.
6. Dzau V., Packer M., Litty L. et al. Prostaglandines in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N. Engl. J. Med.*, 1984, vol. 310, p. 347-352.
7. Hall D., Zeitler H., Rudolph W. Counteraction of the vasodilator effect of enalapril by aspirin in severe heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992, vol. 20, p. 1549-1555.
8. Hutt A.J., Caldwell J., Smith R.L. The metabolism of aspirin in man: a population study. *Xenobiotica*, 1986, vol. 16, p. 239-248.
9. Leor J., Reicher-Reiss H., Goldbourt U. et al. Aspirin and mortality in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors // *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1999, vol. 33, p. 1920-1925.
10. Langtry H., Markham A. Lisinopril. A review of its pharmacology and clinical efficacy in elderly patients. *Drugs Aging*, 1997, vol. 10(2), p. 131-166.
11. Latini R., Santoro E., Masson S. et al. Aspirin does not interact with ACE inhibitors when both are given early after acute myocardial infarction: results of the GISSI-3 Trial. *Heart Dis.*, vol. 2(3), p. 185-90.
12. Levy G. Clinical pharmacokinetics of salicylates: a re-assessment, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1980, vol. 10, p. 285S-290S.
13. Nawarskas J.J., Spinler S.A. Does aspirin interfere with the therapeutic efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension or congestive heart failure, *Pharmacotherapy*, 1998, vol. 18(5), p. 1041-1052.
14. Nguyen K., Aursnes I., Kjekshus J. Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction subgroup CONSENSUS II, *Am.J.Cardiol*, 1997, vol. 79(2), p. 115-119.
15. Polonia J. Interaction of antihypertensive drugs with anti-inflammatory drugs, *Cardiology*, 1997, vol. 88, suppl. 3, p. 47-51.
16. Pope J.E., Anderson J.J., Felson D.T. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure., *Arch. Intern. Med.*, 1993, vol. 153, p. 477-484.
17. Salvetti A. Newer ACE inhibitors. A look at the future., *Drugs*, 1990, vol. 40, p. 800-828.
18. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N.Engl.J. Med.*, 1992, vol. 327, p. 685-691.
19. Unger T., Gohlke P., Gruber M. Converting enzyme inhibitor. Springer-Verlag, Berlin, 1989.
20. What'sWhat. A guide to acronyms for cardiovascular trials. 5th edition. Astra Zeneca, Molndal, Sweden, 2001.

Нолипрел в структуре лечения артериальной гипертензии

Ю.Н. Ерёмина, Э.Б. Тхостова, Ю.Б. Белоусов

Кафедра клинической фармакологии и фармакокинетики РГМУ, г. Москва

Уровень сердечно-сосудистых осложнений, связанных с гипертонической болезнью (ГБ), остается высоким во всем мире. Результатами крупных исследований показано, что снижение сердечно-сосудистого риска отмечается лишь при достижении целевых цифр АД. Это менее чем 140/90 мм рт.ст. Для эффективного лечения в большинстве случаев необходима более агрессивная терапия в составе нескольких гипотензивных препаратов. Данное положение не всегда отвечает всем необходимым требованиям к гипотензивной терапии. В результате чего, отмечается снижение приверженности пациентов к лечению, не достигаются цели проводимой терапии. Перспективным выходом в данной ситуации является использование низкодозовых комбинаций гипотензивных средств, примером которого служит Нолипрел — комбинация периндоприла 2 мг и индапамида 0,625 мг. Высокая эффективность и безопасность препарата показаны многими исследованиями.

Удачный первоначальный выбор гипотензивной терапии часто играет решающую роль в приверженности пациента к лечению. Так как выбор препарата, как правило, осуществляется эмпирически и предсказать индивидуальный ответ на лечение препаратом у каждого конкретного больного очень трудно [1], имеется мало объективных факторов для определения прогноза лечения, таких как, активность ренина плазмы, раса, возраст. Стратегия лечения гипертонической болезни до недавнего времени выглядела следующим образом: назначение одного препарата из известных классов гипотензивных средств с поэтапным увеличением дозы до максимальной, затем добавление второго (или третьего) препарата в случае отсутствия нормализации АД или же замена исходного препарата на препарат из другого класса при его неэффективности или плохой переносимости. Учитывая, что гипотензивные препараты полностью проявляют свой потенциал в среднем через месяц, подбор терапии может растянуться на длительное время. Приведенные данные отрицательно сказываются на приверженности пациентов к лечению. Усугубляет картину недостаточная мотивация, когда люди, страдающие гипертонической болезнью (ГБ), не считают нужным постоянно принимать гипотензивные средства. По данным Caro с соавт. [2], только 78% больных, страдающих артериальной гипертензией (АГ), продолжают принимать антигипертензивную терапию через 1 год от начала лечения, а через 4,5 года этот показатель составляет только 46%. Причем более часто прекращают лечение пациенты с впервые выявленной АГ, чем длительно болеющие.

Факторы, влияющие на приверженность к лечению:

- количество принимаемых препаратов и кратность их приема. Приверженность лечению при трехкратном приеме сохраняется лишь в 59% случаев, тогда как при однократном она значительно выше — 83,6% [3];
- невысокая эффективность препарата, наличие большого числа побочных эффектов, часто дозозависимых;
- индивидуальные характеристики пациента (образовательный, культурный, семейный статус, пол, курение/употребление алкоголя);
- субъективно «хорошее» самочувствие пациента без лечения;
- общие и экономические аспекты (цена препарата и система возмещения его стоимости, количество визитов к врачу; количество требуемых обследований; время, проведенное в ожидании приема врача; время, затраченное на обследование; индивидуальный уровень врача; взаимодействие врач-пациент);
- недостаточно разъясненный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, которые несет в себе артериальная гипертензия.

В лечении артериальной гипертензии используются два основных вида лечения — немедикаментозный и медикаментозный. Что касается немедикаментозных рекомендаций по изменению образа жизни, таких как снижение массы тела, уменьшение потребления соли, увеличение физической активности, сбалансированное питание и т.д., то придерживаться их

сложно даже в рамках контролируемых исследований, а в рутинной клинической практике данные рекомендации почти не выполняются [4]. Гипотензивные препараты остаются основным оружием борьбы при АГ. Несмотря на обширные знания и большой арсенал гипотензивных средств, уровень осложнений остается высоким. Не секрет, что имеется различие между рекомендациями экспертов по снижению артериального давления и тем, что в реальности существует в каждодневной медицинской практике. Многочисленные данные, свидетельствующие о взаимосвязи повышенного АД и риска сердечно-сосудистых осложнений, и результаты известного исследования HOT [38], в котором была выявлена низкая частота сердечно-сосудистых осложнений при нормализации диастолического давления, позволили комиссии экспертов ВОЗ и Международного общества по изучению гипертензии (WHO-ISH) рекомендовать целевые уровни АД. Это значения менее 140/90 мм рт.ст. для всей популяции и менее 130/85 мм рт.ст. для лиц молодого возраста и больных сахарным диабетом. Вместе с тем, следует отметить, что самые лучшие показатели частоты достижения целевого снижения АД в мире не превышают 27% (в США), т.е. только у одного больного из четырех, а в Великобритании этой цели достигают только 6% больных.

Развитие гипертензии происходит при взаимодействии генетических факторов и факторов окружающей среды, что и ведет к развитию сосудистых изменений, а кроме того, объясняет повышенную заболеваемость и смертность в этой популяции больных. Эссенциальная гипертензия – это генетический комплекс метаболических и сердечно-сосудистых расстройств, который включает в себя нарушение регуляции артериального давления, изменение чувствительности к инсулину, липидный метаболизм, рост сосудов и их функцию. Поэтому нередко причины невысокой эффективности лечения скрываются в назначении монотерапии или низкой приверженности пациентов к лечению при необходимости использования нескольких препаратов. В

результате не обеспечивается оптимальная защита органов мишеней. В исследовании HOT 91,5% больных достигли целевого снижения диастолического АД ниже 90 мм рт.ст. при использовании преимущественно комбинированной терапии: только 33% больных лечились монотерапией, 45% получали два лекарственных средства, 22% – три препарата и более. Интересно, что среди пациентов исследования HOT 27% больных назначали низкодозовые комбинации двух лекарств (две трети из них принимали комбинацию антагониста кальция и ингибитора АПФ).

Комбинированная терапия в низкодозовой фиксированной форме – в данной ситуации является перспективным подходом в улучшении приверженности пациентов к рекомендованному режиму, что позволяет надеяться на достижение целей лечения АГ в ближайшем будущем.

Преимущества низкодозовых комбинаций гипотензивных средств в фиксированной форме:

- простой и удобный режим дозирования [5];
- повышение приверженности пациентов к лечению;
- большая антигипертензивная эффективность и частота ответа на лечение при использовании низких доз за счет блокады компенсаторных механизмов, вследствие чего устанавливается равновесие механизмов регуляции АД;
- лучшая переносимость за счет минимального количества дозозависимых нежелательных явлений [6];
- снижение риска использования нерациональных комбинаций;
- уверенность в безопасном дозовом режиме;
- снижение стоимости лечения за счет использования меньшего количества таблеток для достижения оптимального АД;
- дополнительные преимущества в защите органов мишеней за счет более эффективного снижения АД;

Таблица

Преимущества и недостатки лечения АГ комбинацией малых доз антигипертензивных препаратов по сравнению с монотерапией

Показатели	Монотерапия	Комбинированная терапия	
		произвольная	фиксированная
Частота ответа на лечение	низкая	высокая	высокая
Сложность схемы приема препарата	простая	сложная	простая
Гибкость изменения дозы	высокая	высокая	низкая
Частота развития побочных эффектов	средняя	низкая	низкая
Приверженность	средняя	средняя	высокая
Стоимость	средняя	высокая	низкая
Общий контроль АД	низкий	средний	высокий

- максимальная оптимизация соотношения «эффективность/переносимость»;
- снижение времени, необходимого для снижения АД [7].

Немаловажна на сегодняшнее время фармакоэкономическая сторона лечения гипертонической болезни. Известно, что именно с ней связано 20-40% всех амбулаторных визитов к врачу, причем существенные средства затрачиваются на лечение неконтролируемой АГ при низкой приверженности и частой смене режимов и доз лечения [2, 8] (см. таблицу).

В одном из исследований по изучению гипотензивных средств, которое проводилось в госпитале ветеранов войн (США), при лечении препаратами разных гипотензивных классов в монотерапии снижение ДАД менее 90 мм рт. ст. было достигнуто только у 40-60% пациентов лишь через год постоянного лечения [9], в исследовании HAVE этот показатель составил 55% [10]. При этом ответ на лечение отмечался уже с минимальных доз, а улучшение ответа при увеличении дозы до максимальной наблюдалось только в 20% случаев [9, 10]. В исследовании INSIGHT у больных, плохо ответивших на монотерапию, исходно наблюдались более высокие цифры АД; последующее добавление второго препарата давало более выраженное снижение АД, чем увеличение дозы первого [11]. Как показано во многих крупных исследованиях, около 3/4 пациентов нуждаются в комбинированной терапии [12]: MRS - 51%, STOP - 66%, IPPPSH - 70%, HOT - 74%. Причем указанные цифры тем выше, чем более агрессивная терапия необходима для достижения более низкого АД [13]. Рациональными комбинациями гипотензивных средств являются:

- диуретики и ингибиторы АПФ;
- диуретики и β -адреноблокаторы;
- β -адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда;
- блокаторы кальциевых каналов и ингибиторы АПФ.

Следует отметить, что добавление малых доз диуретиков к иАПФ, антагонистам рецепторов АП II, β -блокаторам снижает АД более выражено, чем увеличение доз каждого препарата в монотерапии [14-20] и при этом не отмечается дозозависимых побочных эффектов [21]. Высокоэффективна комбинация диуретика и иАПФ, обеспечивающая воздействие на два краеугольных патофизиологических механизма АГ: натрий-объемзависимый и влияние на ренин-ангиотензиновую систему. Гипотензивный эффект иАПФ усиливается диуретиком даже у больных с низкорениновой (объемзависимой) формой АГ и у лиц негроидной расы [15, 22, 23].

Примером в достижении оптимального контроля АД может служить истинно низкодозовая комбинация иАПФ периндоприла 2 мг (1/2 от дозы, эффективной при монотерапии) и тиазидоподобного диуретика индапамида 0,625 мг (1/4 дозы, эффективной при монотерапии) — Нолипрел. Нолипрел обеспечивает быстрый ответ на лечение уже на 1-м мес., что составляет 74% пациентов, а к 3-му мес. Этот показатель достигает 87% по числу ответивших на лечение больных. Это происходит благодаря синергизму действия двух компонентов [10]. Стойкий эффект сохраняется и к 12-му мес. терапии — 79,8% пациентов [24]. Высокая гипотензивная мощность Нолипрела отмечена и в других исследованиях [25-28]. При применении Нолипрела у пожилых больных старше 65 лет, выделяемых в отдельную группу риска, у 90% пациентов ДАД снизилось до 90 мм рт. ст. уже через 1 мес. от начала лечения. В течение года наблюдения АД контролировалось у 80% пациентов; при этом частота побочных явлений сопоставима с плацебо [29]. Комбинация диуретика и иАПФ весьма перспективна у лиц с гипертрофией левого желудочка, диабетической нефропатией, т.е. тем, кому необходима более агрессивная терапия для достижения целевого АД и снижения риска осложнений. Именно эта комбинация считается оптимальной по NKF в подобных случаях [30]. В исследовании INSIGHT [11] необходимость в комбинированной терапии у пациентов с ГБ и сахарным диабетом составила 100%. Отчетливая гипотензивная эффективность Нолипрела без достоверного изменения креатинина сыворотки отмечается у пациентов с почечной недостаточностью. Интересные данные представлены в отношении микроциркуляции и гипертрофии левого желудочка [32, 33]. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено достоверное увеличение капиллярной плотности, наружного и внутреннего капиллярного диаметров, снижение показателя «толщина/просвет», уменьшение массы сердца по сравнению с каждым из компонентов, входящих в состав препарата в отдельности. При назначении лекарственного средства немаловажно учитывать его влияние на метаболические изменения в организме, например при сопутствующем сахарном диабете, ожирении, дислипидемии, нарушении толерантности к инсулину, так как ухудшение этих состояний может перевесить положительный эффект от снижения АД, увеличивая заболеваемость и смертность [34]. В данном случае использование Нолипрела демонстрирует оптимальное соотношение эффективность/безопасность, профиль переносимости которого не отличается от плацебо [35].

Таким образом, приведенные данные показывают значимость низкодозовой комбинированной терапии для эффективного лечения АГ. Этот подход отражен в последних методических рекомендациях ВОЗ/МОАГ и ОНК-VI [36, 37], где определена четкая позиция в отношении использования рациональных лекарственных комбинаций для достижения целевого уровня АД; отказ от повышения дозы при монотерапии в пользу комбинированной, преимущественно с использованием низких доз с целью снижения нежелательных эффектов. Впервые отмечено, что фиксированные низкодозовые комбинации могут быть использованы для лечения артериальной гипертензии в качестве препаратов первого выбора. Применение подобных комбинаций может значительно увеличить приверженность пациентов к проводимой терапии, что в свою очередь будет служить гарантией снижения сердечно-сосудистых осложнений у больных с артериальной гипертензией в дальнейшем.

Abstract

The level of cardiovascular complications in patients with idiopathic hypertension remains still high all over the world. According to outcomes of many clinical trials it was demonstrated, that the lowering of cardiovascular hazard is scored only at reaching target levels of BP. BP levels less than 140/90 mm Hg are normal for the whole population and less than 130/85 mm Hg - for the persons of young age and patients with Diabetes. In most cases more aggressive therapy which combines several hypotensive drugs is necessary for effective treatment. Such a position can not suit for all requirements of hypotensive therapy. A good perspective in this situation is a usage of fixed low dose combinations of antihypertensives. E.g. NOLIPREL is the combination of perindopril 2 mg and indapamide 0,625 mg. High performance and safety of this drug are shown by many clinical trials.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dikerson J.E.C., Hingorani A.D., Ashby M.J., et al. Optimization of antihypertensive treatment by crossover rotation of four major classes. *Lancet* 1999;353:2008-13.
2. Caro J.J., Salas M., Speckman J.L., et al. Persistence with treatment for hypertension in actual practice. *CMAJ* 1999;160:31-7.
3. Eisen S.A., Miller D.K., Woodward R.S., et al. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Inter Med.* 1990;150:1881-1884.
4. The effects of nonpharmacologic intervention on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase 1. *JAMA.* 1992;267:1213-1220.
5. Waecher B., Erne P., Saxenhofer H., Heynen G. Use of drugs with more than a twenty-four-hour duration of action. *J Hypertens.* 1994; 12 (suppl 8) : 67-71.
6. Fagan T.C. *Arch intern Med.* 1994; 154: 1430-1431.
7. Neitel J.M., Smith D.H.J., Weber M.A. Low-dose combination therapy: an important first-line treatment in the management of hypertension. *Am J Hypertens.* 2001; 14: 286-292.
8. Ambrosioni E. Pharmacoeconomics of Hypertension Management The place of Combination Therapy *Pharmacoeconomics* 2001; 19(4): 337-347.
9. Kalpan N.M. Low dose combinations in the treatment of hypertension : theory and practice. *J Hym Hypertens* 1999; 13: 707-10
10. Sica D.A., Ripley E. Low-dose Fixed-Combination Antihypertensive Therapy in Hypertension a companion to the Brenner and Rectors' *The Kidney* (edited by) Oparil S, Weber M, 2000 Saunders Company p 497-504.
11. Brown M.J., Castaigne A., de Leeuw P.W. et al. Influence of diabetes and type of hypertension on response to antihypertensive treatment. *Hypertension.* 2000; 35:1038-1042.
12. Mancía G. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998; 31(suppl 2): s41-44.
13. Hansson L. *Lancet.* 1998; 351: 1755-1762.
14. Frishman W.H., Bryzinski B.S., Coulson L.R. et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. Treatment with bisoprolol and hydrochlorothiazide. *Arch Inter Med* 1994; 154: 1461-8.
15. Chrysant S.G. The Lisinopril-Hydrochlorothiazide Group. Antihypertensive effectiveness of low-dose Lisinopril-Hydrochlorothiazide combination. *Arch Inter Med* 1994;154: 737-43.
16. MacKay G.H., Arcuri K.E., Goldberg A.I. et al. Losartan and low-dose Hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Arch Inter Med* 1996; 156: 278-85.
17. Myers M.G., Asmar R., Leenen F.H.H. et al. Fixed low-dose combination therapy in hypertension - a dose response study of perindopril and indapamide. *J Hypertens* 2000; 18: 317-25.
18. Chalmers J., Castaigne A., Morgan T. et al. Long-term efficacy of a new, fixed, very-low-dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor/diuretic combination as first-line therapy in elderly hypertensive patients. *J Hypertens* 2000; 18:327-37.
19. Myers M.G. A dose-response study of perindopril in hypertension: effects on blood pressure 6 and 24 hours after dosing. *Can G Cardiol* 1996; 12: 1191-6.
20. Chaudet X., de Champvallins M. Antihypertensive efficacy and tolerability of low-dose perindopril and indapamide compared with losartan in the treatment of essential hypertension. *Int J Clin Pract* 2001 May ; 55(4): 233-9.
21. Sica D.A., Ripley E. In *Hypertension a companion to the Brenner and Rectors' The Kidney* (edited by) Oparil S, Weber MA, 2000 Saunders Company p 492-497.
22. Weinberger M.H. Blood pressure and metabolic response to hydrochlorothiazide, captopril and the combination in black and white mild to moderate hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7:352-5.
23. Holland O.B., Kuhnert L., Campbell W.B. et al. Synergistic effect of captopril with hydrochlorothiazide for the treatment of low-renin hypertensive black patients. *Hypertension* 1983; 4: 235-9.
24. Chalmers J. *Am J Hypertens.* 1999; 12:146A.
25. Forette B., Feldmann L., Laurand I. et al. Safety and efficacy of fixed-combination of perindopril/indapamide in 50 elderly hypertensive patient. *A J Hypertens* 1997 Apr; 10(4 pt 2): 111A.
26. Chaudet X., Phong Chau N., Champvallins M. Very-low-dose perindopril2mg/indapamid0,625mg combination gives higher response and normalization rates than losartan 50 mg in the treatment of essential hypertension. *Hypertens* 2000; 18Suppl. 2: S100.
27. Morgan T., Anderson A. Сравнение терапии Нолипрелом с ирбесартаном. *J Hypertens* 2001; 19(suppl 2): S235.
28. Mallon J.M., Chastang C., Unger P. Efficacy and safety of fixed low-dose perindopril2mg/indapamid0,625mg combination in essential hypertension; a randomized controlled study. *Servier* 1999.
29. Chalmers J., Castaigne A., Morgan T. et al. Long-term efficacy of a new, fixed, very-low-dose angiotensin-converting enzyme-inhibitor/diuretic combination as first-line therapy in elderly hypertensive patients. *J Hypertens* 2000; 18:1-11.
30. Bakris G.L., Williams M., Dworkin L. et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group.* *Am J Kidney Dis.* 2000; 36:646-661.
31. Meyrier A., Dratwa M., Sennesael J. Fixed low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patients with chronic renal failure. *Am J Hypertens* 1998 Sep; 11: 1087-92.
32. Levy B.J., Duriez M., Samuel J.L. Coronary microvasculature alteration in hypertensive rats. Effect of treatment with a diuretic and an ACE inhibitor. *Am J Hypertens.* 2001; 14: 7-13.
33. Rakusan K., Cicuttì N., Maurin A. et al. *Microcirc Res.* 2000; 59: 243-254.
34. Franse L.V., Pahor M., Di Bari M. et al. Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Hypertension* 2000; 35: 1025-30.
35. Safar M., Salzman V., Brault Y. et al. Safety and efficacy of perindopril/indapamide fixed combination in mild-to-moderate hypertension. *J Hypertens* 1996 Jun; 14suppl. 1:225.
36. Guidelines Subcommittee, 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens.* 1999; 17:151-183.
37. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Inter Med.* 1997; 157: 2413-2446.
38. Hansson L. et al. for the HOT Study Group. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.

Верапамил (изоптин) с точки зрения медицины, основанной на доказательствах

Д.В. Преображенский, Т.А. Батыралиев, А.В. Соплебенко,
З.Т. Астахова, Б.А. Сидоренко

Медицинский центр Управления делами Президента РФ, г. Москва

21 марта 1959 г. Фердинанд Дегель (Ferdinand Degel) синтезировал вещество D 365, которое получило название «ипровератрил», а впоследствии было названо «верапамил». В 1962 г. А. Хейдланд (A. Heidland) и соавт. сообщили об антигипертензивном действии верапамила. 1 сентября 1963 г. в Германии верапамил разрешен к клиническому применению в качестве антиангинального препарата под коммерческим названием «изоптин». Несмотря на это разрешение, механизмы действия верапамила оставались неизвестными. По некоторым фармакологическим свойствам он напоминал β -адреноблокатор, поэтому изоптин характеризуется как «коронародилататор с β -симпатолитическими свойствами». В ноябре 1963 г. физиолог Альбрехт Флекенштейн (Albrecht Fleckenstein) начал изучение механизмов антиангинального действия верапамила и в 1964 г. пришел к заключению, что верапамил тормозит электромеханическое сопряжение в сердце. Действие верапамила на сердце напоминает эффект удаления ионов кальция из внеклеточной среды. Кардиодепрессорное действие верапамила может быть быстро нейтрализовано при добавлении ионов кальция в среду. Эти данные послужили А. Флекенштейну основанием охарактеризовать верапамил как «антагонист кальция» [77-80]. За 4 десятилетия клинического использования данного препарата всесторонне изучены его фармакодинамические и фармакокинетические эффекты, а также определены его сходства и различия с другими антагонистами кальция. Установлена высокая эффективность верапамила при лечении вазоспастической стенокардии, стенокардии напряжения, артериальной гипертензии, пароксизмальной реципрокной АВ-узловой тахикардии, а также во вторичной профилактике после инфаркта миокарда. Кроме того, верапамил замедляет желудочковый ритм при мерцании предсердий, снижает риск рестеноза после баллонной коронарной ангиопластики, улучшает состояние больных с гипертрофической кардиомиопатией и предупреждает развитие приступов мигрени. Он также оказался полезным при лечении эпилепсии, алкогольной и наркотической зависимости.

Клиническая фармакология

Верапамил (Изоптин, Abbott, США) является антагонистом кальция и по химической структуре относится к производным фенилалкиламина. По спектру фармакологических эффектов препарат отличается от большинства других антагонистов Ca^{++} , которые по химической структуре относятся к производным 1,4-дигидропиридина. Он обладает более выраженным отрицательным хроно-, дромо- и инотропным действием, чем другие антагонисты Ca^{++} , однако в меньшей степени вызывает вазодилатацию. По этой причине верапамил вместе с дилтиаземом принято относить к подгруппе кардиоселективных антагонистов Ca^{++} , противопоставляя их так называемым вазоселективным антагонистам Ca^{++} , к которым принадлежат все производные 1,4-дигидропиридина [4, 27, 38, 47, 78].

Верапамил отличается от производных 1,4-дигидропиридина тем, что он замедляет частоту сердечных со-

кращений (ЧСС), тормозит проведение возбуждения через атриовентрикулярный (АВ-) узел. В отличие от дилтиазема верапамил тормозит активность не только кальциевых каналов L-типа, но и быстрых натриевых каналов. Поэтому спектр его антиаритмической эффективности шире, чем у всех других антагонистов Ca^{++} . В исследовании VAMPHYRE (1999) показано, что в отличие от амлодипина верапамил-SR значительно улучшает функцию вегетативной нервной системы, ослабляя преобладание симпатического звена в равновесии между симпатической нервной системой и блуждающим нервом. Верапамил-SR также улучшает краткосрочный контроль за уровнем АД в значительно большей степени, чем амлодипин.

Верапамил напоминает ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) тем, что вызывает дилатацию эфферентных (выносящих) артериол почечных клубочков, а также снижает проницаемость клубочковой мембраны. Поэтому он обладает более выра-

Таблица 1

Сравнительная характеристика сердечно-сосудистых эффектов верапамила, дилтиазема и нифедипина

Сердечно-сосудистые эффекты	Верапамил	Дилтиазем	Нифедипин
Периферическая вазодилатация	↑↑↑	↑	↑↑↑
Частота сердечных сокращений	↓↓↓	↓↓	О / ↑
Предсердно-желудочковая проводимость	↓↓↓	↓↓	О
Сократимость миокарда	↓↓	↓	О
Антиангинальное действие	+++	+++	++
Антиаритмическое действие	+++	++	0
Обратное развитие гипертрофии левого желудочка	+++	++	0
Кардиопротективное действие	++	+	0
Сопrotивление афферентных почечных артериол	↓↓	↓↓	↓↓↓
Сопrotивление эфферентных почечных артериол	↓	↓	0
Внутриклубочковое гидравлическое давление	↓	↓	0 / ↑
Ауторегуляция	0	0	↓
Проницаемость клубочковой мембраны	↓↓	↓↓	0 / ↑
Пролиферация мезангиальных клеток и синтез белков матрикса	↓↓	↓↓	0

Примечание: (↑↑↑), (↑↑), (↑) — увеличение (усиление); (↓↓↓), (↓↓), (↓) — уменьшение (ослабление); (О) — отсутствие существенного эффекта. Выраженность эффекта — от (0) до (+++).

женным ренопротективным действием, чем другие антагонисты Ca^{++} [4, 14, 28, 38, 47, 58, 59, 76, 80].

Сердечные, сосудистые и почечные эффекты верапамила суммированы в табл. 1.

Главный недостаток верапамила — кратковременный характер его фармакологических эффектов — был успешно преодолен путем разработки ретардных форм препарата, в частности верапамила-*SR* (Изоптин-*SR*).

Клиническое применение

За последние 25 лет выполнены несколько рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых изучались эффективность и безопасность верапамила при стенокардии напряжения, инфаркте миокарда и гипертонической болезни.

Верапамил вначале использовался как антиангинальный препарат и лишь в конце 60-х годов прошлого века была установлена его высокая антигипертензивная и антиаритмическая эффективность. В 80-е годы был доказан кардиопротективный эффект верапамила у больных, перенесших инфаркт миокарда. В 90-е годы показано, что у больных гипертонической болезнью верапамил снижает повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений и замедляет прогрессирование атеросклероза сонных артерий.

Рассмотрим результаты наиболее крупных исследований, в которых оценивались эффективность и безопасность верапамила при различных заболеваниях.

Стенокардия напряжения. Верапамил обладает антиангинальным (антиишемическим) действием. У больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения он уменьшает число приступов стенокардии и потребление нитроглицерина, а также увеличивает толерантность к физической нагрузке. По данным Холтеровского мониторирования ЭКГ, верапамил столь же эффективно, как и β -адреноблокаторы, подавляет бессимптомную ишемию миокарда [10, 14, 23, 24, 35, 36, 42, 43, 47, 48, 58, 67, 72, 78].

В плацебо-контролируемых исследованиях обнаружено, что при стенокардии напряжения ретардная форма верапамила (Изоптин-*SR*) по 240 мг 2 раза в день эквивалентна обычной форме верапамила, назначаемой по 120 мг 4 раза в день. Доказано, что верапамил-*SR* по 240 мг 2 раза в день превосходит по эффективности верапамил-*SR*, назначаемый по 240 и 360 мг 1 раз в день.

Таким образом, у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения оптимальным является четырехкратное назначение обычной лекарственной формы верапамила или двухкратное назначение его ретардной формы.

Антиангинальная эффективность верапамила изучалась в многочисленных рандомизированных исследованиях, из которых лишь три исследования продолжались более 4 нед.

В кратковременных исследованиях показано, что у больных ИБС со стабильной стенокардией по ан-

тиангинальной эффективности верапамил не уступает таким β -адреноблокаторам, как пропранолол и атенолол. Верапамил (360 мг/сут) и изосорбида динитрат (60 мг/сут) одинаково эффективны. В суточной дозе 240 мг верапамил несколько уступает 160-180 мг пропранолола в день; в дозе 360 мг он эквипотентен или превосходит по эффективности 240-300 мг пропранолола в день [23, 42, 48].

В 3-месячном плацебо-контролируемом исследовании продемонстрирована антиангинальная эффективность верапамила (320-480 мг/сут) у больных с тяжелой стенокардией. Случаи смерти в сравниваемых группах больных отсутствовали. Наблюдался один случай нефатального инфаркта миокарда в группе из 9 больных, леченных верапамилом, но ни одного случая реинфаркта среди 6 больных, получавших плацебо, не было [35].

В 6-месячном плацебо-контролируемом исследовании *E. Hoberg* и соавт. [24] двойным слепым методом оценивали эффективность верапамила (240 мг 2 раза в день) у 196 больных ИБС после коронарной ангиопластики. В сравниваемых группах не отмечались случаи смерти или развития инфаркта миокарда. Наблюдалось значительное, но недостоверное снижение риска рестеноза у больных, подвергшихся коронарной ангиопластике, при лечении верапамилом. Так, относительный риск рестеноза, связанный с применением верапамила, составил 0,56 (95%-ный доверительный интервал от 0,30 до 1,02). Антистенотическую эффективность верапамила после ангиопластики объясняют его способностью предотвращать коронарораспазм, тормозить агрегацию тромбоцитов и ослаблять эффекты эндотелина-1 и тромбоцитарного фактора роста, а также тормозить пролиферацию эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки.

В отличие от верапамила другие антагонисты кальция (дилтиазем, нифедипин) не обнаружили способности предупреждать развитие рестеноза после коронарной ангиопластики (табл. 2).

Данные *E. Hoberg* и соавт. подтверждаются результатами рандомизированного плацебо-контролируемого исследования *Verapamil high dose Early administration Slow release Prevention of major cardiovascular events and restenosis after Angioplasty* (VESPA, 2000). В группе больных, которым сразу после коронарной ангиопластики был назначен верапамил-SR (240 мг 2 раза в день), рестенозы наблюдались реже (25,5% против 32,2% среди получавших плацебо; $p=0,07$). Минимальный диаметр коронарной артерии при лечении верапамилом уменьшился в меньшей степени, чем в контрольной группе (на 0,74 мм против на 0,81 мм; $p > 0,05$). Важное значение имеет то, что основные сердечно-сосудистые осложнения встречались в группе больных, леченных верапамилом, значительно реже, чем среди получавших плацебо ($p = 0,023$). Особенно это касается случаев нефатального инфаркта миокарда и повторных вмешательств.

Наиболее убедительные доказательства кардиопротективной эффективности верапамила у больных ИБС со стенокардией напряжения были получены в рандомизированном контролируемом исследовании *Angina Prognosis Study in Stockholm* (APSIS). В исследовании APSIS принимали участие 809 больных со стабильной стенокардией напряжения не старше 70 лет. Преобладали больные со стенокардией III функционального класса (68%). После рандомизации больные получали либо метопролол-ZOK (200 мг 1 раз в день), либо верапамил-SR (240 мг 2 раза в день). Наблюдение за больными продолжалось от 6 до 75 мес. (в среднем 3,4 лет).

Рандомизированные исследования по применению антагонистов кальция после коронарной ангиопластики

Препарат, авторы	Частота рестеноза, %			Относительный риск (95%-ный доверительный интервал)
	число больных	препарат	плацебо	
Верапамил				
<i>E. Hoberg et al.</i> (1990)	196	47	62	0,56 (0,30-1,02)
Дилтиазем				
<i>T. Corcos et al.</i> (1985)	92	15	22	0,65 (0,22-1,88)
<i>J. O'Keefe et al.</i> (1991)	201	36	36	1,02 (0,48-2,15)
<i>M. Unverdorben et al.</i> (1992)	189	21	38	0,44 (0,22-0,86)
Нифедипин				
<i>H. Whitworth et al.</i> (1986)	241	28	30	0,93 (0,50-1,71)
Всего больных	919	31	39	0,68 (0,49-0,94)
Верапамил				
VESPA (2000)	650	25,5	32,2	p = 0,07

Таблица 3

Рандомизированные исследования верапамила у больных с острым инфарктом миокарда

Исследование	N	Контроль		N	Верапамил	
		Ре-ИМ, %	смерть, %		Ре-ИМ, %	смерть, %
DAVIT-I (1984)	719	8,3	13,9	717	7,0	12,8
DAVIT-II (1990)	897	11,9	13,3	878	9,6	10,8
CRIS (1996)	542	9,0	5,4	531	7,3	5,7/5,6
F. Crea et al. (1985)	9	44,4	22,2	8	50,0	0,0
J. Hansen et al. (1996)	30	12,1	12,1	28	0,0	10,7
Всего	2197	10,2*	11,5**	2162	8,2*	10,2**

Примечание: Ре-ИМ - повторный (нефатальный) инфаркт миокарда; * - $p=0,024$; ** - $p=0,14$.

Не отмечались различия между группами больных в общей смертности (5,4% на метопрололе против 6,2% на верапамиле; $p = 0,63$) и смертности от сердечно-сосудистых причин (4,7% в обеих группах). Общая частота случаев смерти и нефатальных сердечно-сосудистых событий составила 30,8% в группе больных, получавших метопролол, и 29,3 - в группе больных, леченных верапамилем.

С поправкой на другие факторы относительный риск смерти при лечении метопрололом в сравнении с верапамилем составил 0,90 (95%-ный доверительный интервал от 0,91 до 1,61) и относительный риск случаев смерти и развития нефатальных сердечно-сосудистых событий - 0,90 (95%-ный доверительный интервал от 0,51 до 1,61) и относительный риск смерти и развития нефатальных сердечно-сосудистых событий - 1,08 (от 0,84 до 1,38). Эти данные указывают на то, что нет различий во влиянии метопролола и верапамила на прогноз у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения [23, 48].

Таким образом, если предположить, что липофильные β -адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности (пропранолол, метопролол, тимолол) способны улучшать отдаленный прогноз не только после перенесенного инфаркта миокарда, но и у больных ИБС со стенокардией напряжения, то результаты исследования APSIS могут служить доказательством наличия кардиопротективного действия у верапамила-SR.

Дальнейший анализ показал, что в некоторых подгруппах больных ИБС длительная терапия верапамилем может быть более оправданной, чем терапия β -адреноблокаторами. Так, смертность от сердечно-сосудистых причин в подгруппе больных с артериальной гипертензией, леченных верапамилем, была вдвое меньше, чем в такой же подгруппе больных, леченных метопрололом (5,8% против 10,4%; $p > 0,05$). Напротив, у больных ИБС с сопутствующим сахарным диабетом лечение верапамилем сочеталось с более высо-

кой сердечно-сосудистой смертностью (18,4% против 6,5%; $p > 0,05$).

Следовательно, верапамил особенно полезен для лечения стенокардии напряжения у больных с артериальной гипертензией.

В рамках исследования APSIS изучались эффекты метопролола и верапамила на агрегацию тромбоцитов в покое и во время физической нагрузки. Метопролол не оказывал влияния на агрегацию тромбоцитов, тогда как верапамил уменьшал ее как в условиях покоя, так и во время физической нагрузки. Плазменные концентрации норадреналина не изменялись при лечении метопрололом, однако значительно снизились при терапии верапамилем. Предполагают, что кардиопротективное действие верапамила при ИБС отчасти связано с его способностью тормозить агрегацию тромбоцитов и оказывать симпатолитический эффект.

Из-за развития побочных эффектов верапамил приходилось отменять несколько чаще, чем метопролол (59 больных [14,6%] против 45 [11,1%]). Желудочно-кишечные расстройства достоверно чаще встречались при лечении верапамилем. Частота сердечно-сосудистых и неврологических побочных эффектов между группами достоверно не различалась [23, 48].

Ангиоспастическая стенокардия. Все антагонисты Ca^{++} являются эффективными средствами для лечения ангиоспастической стенокардии. В сравнительном исследовании верапамил и нифедипин одинаково эффективно снижали частоту приступов спонтанной стенокардии, потребление таблеток нитроглицерина и число смещений сегмента ST по данным Холтеровского мониторирования ЭКГ [7, 42, 64, 69]. По сводным данным, при лечении ангиоспастической стенокардии верапамил в дозе 120-480 мг/сут эффективен у 78-87% больных, тогда как дилтиазем (90-360 мг/сут) — у 41-100% больных, а нифедипин (30-120 мг/сут) — у 64-100% больных [7]. У 27 больных с типичной стенокардией Принцметала с помощью эргоновиновой пробы оценивалась эффективность верапамила (480 мг/сут), дил-

Эффективность и безопасность применения верапамила у больных острым инфарктом миокарда в зависимости от длительности лечения в исследовании DAVIT-I (1984)

Таблица 4

Сроки наблюдения	Смертность				Реинфаркт			
	плацебо		верапамил		плацебо		верапамил	
	n	%	n	%	n	%	N	%
1-я нед.	40	5,6	46	6,4	15	2,1	23	3,2
2-я нед.	14	1,9	12	1,7	6	0,8	7	1,0
3-я нед.	4	0,6	10	1,4	5	0,7	0	0
0-21-й день	58	8,1	68	9,5	26	3,6	30	4,2
21-180-й день	42	5,8	24	3,3	40	5,6	26	3,6
181-360-й день	18	2,5	17	2,4	-	-	-	-
Всего	118	16,4	109	15,2	66	9,2	56	7,8

тиазема (360 мг/сут) и нифедипина (80 мг/сут). Верапамил был эффективным у 18 из 27 больных, дилтиазем — у 22 и нифедипин — у 22 [64]. Следовательно, верапамил несколько менее эффективно, чем другие антагонисты Ca^{++} , предупреждает приступы ангиоспастической стенокардии, хотя эти различия, по-видимому, не имеют клинического значения, поскольку, скорее всего, связаны с различиями в дозах назначавшихся антагонистов Ca^{++} .

Инфаркт миокарда. В нескольких рандомизированных исследованиях изучались эффективность и безопасность верапамила у больных острым инфарктом миокарда (табл. 3). Следует отметить, что эти исследования проводились до того времени, когда в лечении острого инфаркта миокарда стали широко использоваться тромболитические препараты.

В плацебо-контролируемом исследовании *Danish Verapamil Infarction Trial I* (DAVIT-I) верапамил назначался больным с подозрением на острый инфаркт миокарда. Первоначально 3498 больных в течение 6 мес. должны были получать верапамил (120 мг 3 раза в день) или плацебо. Терапия была прекращена у 2062 больных, у которых диагноз инфаркта миокарда не подтвердился.

Смертность была ниже в группе больных, леченных верапамилем (12,8% против 13,9), однако различия между группами не были статистически значимыми. Кроме того, отмечалась тенденция к снижению риска развития нефатального повторного инфаркта миокарда (7,0% против 8,3). При ретроспективном анализе выявлено значительное снижение смертности и риска развития повторного инфаркта миокарда при лечении верапамилем после выписки (3,7% против 6,4; $p \leq 0,05$; 3,9% против 7,0; $p = 0,003$).

Общие результаты 6-месячного наблюдения не вполне отражают влияние верапамила на течение и исходы острого инфаркта миокарда в разные сроки после его начала (табл. 4).

Как видно, в первые 3 нед. острого инфаркта миокарда смертность в группе больных, леченных верапамилем, была существенно, хотя и статистически недостоверно выше, чем в контрольной группе (68 случаев против 58). Число случаев повторного инфаркта миокарда в 1-ю нед. заболевания также было больше среди леченных верапамилем по сравнению с получавшими плацебо (23 случая против 15). Достоверное снижение смертности в основной группе наблюдалось с 4-й нед. острого инфаркта миокарда, а риска развития повторного инфаркта миокарда — с 3-й нед. [57].

Таким образом, применение верапамила в остром периоде инфаркта миокарда не только не эффективно, но и может быть опасным, так как верапамил значительно увеличивает вероятность развития серьезных нарушений внутрисердечной проводимости, сердечной недостаточности и повторного инфаркта миокарда, а также повышает смертность.

Поэтому в плацебо-контролируемом исследовании DAVIT-II терапию верапамилем решено было начинать с 7-15-го дня острого инфаркта миокарда.

В плацебо-контролируемом исследовании *Danish Verapamil Infarction Trial II* (DAVIT-II) приняли участие 1775 больных, перенесших острый инфаркт миокарда (см. табл. 3). После рандомизации больные получали верапамил (120 мг 3 раза в день) или плацебо. Наблюдение за больными продолжалось в среднем 16 мес. Отмечено значительное, но недостоверное снижение общей смертности (10,8% против 13,3; $p = 0,15$) и смертности от сердечных причин (9,5% против 11,9; $p = 0,10$). Относительный риск смерти, связанный с применением верапамила, составил 0,80, а риск развития повторного инфаркта миокарда — 0,77.

Кардиопротективный эффект был наиболее выражен у больных без симптомов и признаков сердечной недостаточности в остром периоде инфаркта миокарда (достоверное снижение смертности в среднем на 36% и риска развития повторного инфаркта миокарда — на

33%). Эффективность верапамила была более выражена у мужчин, лиц 65 лет и старше и у больных с инфарктом миокарда в анамнезе. У женщин верапамил не снижал смертности.

Кардиопротективная эффективность верапамила зависела от локализации и глубины перенесенного инфаркта миокарда. Так, верапамил был неэффективным при инфаркте миокарда передне-боковой локализации с патологическим зубцом Q, но достоверно снижал смертность у больных с инфарктом миокарда нижней-задней локализации с зубцом Q или с инфарктом миокарда без зубца Q [54, 55, 56].

J. Hansen и соавт. [20] суммировали результаты исследования DAVIT-II (1775 больных) с данными исследования DAVIT-I (1351 больной, оставшийся в живых на 8-й день наблюдения). Они обнаружили, что верапамил вызывает достоверное снижение смертности (на 21%) и риск повторного инфаркта миокарда (на 15%).

R. Gibson и соавт. суммировали результаты двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в которых верапамил и дилтиазем назначались больным с инфарктом миокарда без зубца Q без клинических или рентгенологических признаков застоя в легких в остром периоде инфаркта миокарда (исследование DAVIT-II и исследование MDPIT). Смертность среди больных, леченных кардиоселективными антагонистами Ca⁺⁺, оказалась на 42% ниже, чем среди больных, получавших плацебо (7,2% против 12,4; p = 0,010). С поправкой на другие факторы риска относительный риск смерти, связанный с применением верапамила и дилтиазема, составил 0,65 (95%-ный доверительный интервал от 0,40 до 1,06).

Таким образом, мета-анализ показал, что верапамил и дилтиазем, несомненно, оказывают кардиопротективное действие в подгруппе больных с инфарктом миокарда без зубца Q без клинических или рентгенологических признаков застоя в легких в остром периоде инфаркта миокарда.

В плацебо-контролируемом исследовании *Calcium Antagonist Reinfarction Italian Study (CRIS)* приняли участие 1073 больных, перенесших острый инфаркт миокарда (см. табл. 3). Рандомизацию проводили на 7-21-й день острого инфаркта миокарда (в среднем на 14-й день). После рандомизации больные получали верапамил (120 мг 3 раза в день) или плацебо. Наблюдение за больными продолжалось 24 мес.

Не было различий между группами в общей смертности (5,6% против 5,4) и в смертности от сердечных причин (4,0% против 4,1). Наблюдались достоверное снижение риска развития повторного инфаркта миокарда (в среднем на 19%) и тенденция к повышению частоты случаев внезапной смерти (на 13%) [49].

Таким образом, в исследовании CRIS не было получено доказательств кардиопротективной эффективности верапамила у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Одно из возможных объяснений меньшей профилактической эффективности в исследовании CRIS по сравнению с исследованием DAVIT-II заключается в том, что в первом исследовании было значительно меньше больных с инфарктом миокарда без зубца Q, у которых верапамил, по-видимому, особенно эффективен (6% против 17 в исследовании DAVIT-II).

Несмотря на различия в результатах двух исследований, касающихся применения верапамила в качестве средств для вторичной профилактики после инфаркта миокарда, в обоих исследованиях продемонстрирована безопасность применения верапамила, начиная со 2-3-й нед. после начала заболевания.

B. Bertolet и соавт. [8] суммировали результаты пяти рандомизированных исследований верапамила у больных острым инфарктом миокарда (см. табл. 3).

В целом при лечении верапамилот отмечены достоверное снижение риска развития повторного нефатального инфаркта миокарда (в среднем на 20%) и тенденция к снижению общей смертности (на 11%).

Таблица 5

Сердечные события у больных, перенесших инфаркт миокарда, при лечении трандолаприлом в качестве монотерапии и в комбинации с верапамилот

События	Трандолаприл (n = 49)	Трандолаприл+верапамил (n = 51)
Смерть	2	2
Повторный инфаркт миокарда	14	2
Нестабильная стенокардия	18	6
Застойная сердечная недостаточность	12	4
Все изучавшиеся события	35*	14*

Примечание: * - p = 0,015.

C. Pepine и соавт. [45] включили в мета-анализ результаты 7 исследований. По сводным данным шести рандомизированных исследований (исключая исследование DAVIT-I), терапия верапамилом приводит к достоверному снижению риска развития повторного нефатального инфаркта миокарда (в среднем на 20%) и недостоверному снижению общей смертности (на 14%).

Таким образом, в качестве средства для вторичной профилактики после инфаркта миокарда верапамил менее эффективен, чем β -адреноблокаторы. Тем не менее, учитывая доказанную безопасность верапамила, он может применяться у больных с противопоказаниями к назначению β -адреноблокаторов.

Кардиодепрессивное действие верапамила ограничивает возможности его использования для лечения стенокардии напряжения у больных с систолической дисфункцией левого желудочка. Недавнее исследование показало, что добавление иАПФ трандолаприла увеличивает безопасность верапамила как антиангинального препарата у больных с систолической дисфункцией левого желудочка. У больных, получавших комбинацию верапамила и трандолаприла, наряду с уменьшением числа приступов стенокардии и увеличения толерантности к физической нагрузке, наблюдалось значительное увеличение фракции выброса левого желудочка — с 28 ± 6 до $35 \pm 11\%$ ($p < 0,03$) [21, 22].

С другой стороны, как недавно было обнаружено, верапамил значительно усиливает благоприятный эффект трандолаприла на отдаленный прогноз у больных, перенесших инфаркт миокарда.

J. Hansen и соавт. [19] сравнили исходы у 100 больных с постинфарктной систолической дисфункцией левого желудочка. На 2-10-й день острого инфаркта миокарда 49 больным назначался трандолаприл (1-2 мг/сут) и 51 больному — комбинация трандолаприла и верапамила (240-360 мг/сут). За 3 мес. наблюдения общая частота случаев смерти, развития повторного инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии и госпитализации в связи с сердечной недостаточностью у больных, получавших комбинацию трандолаприла и верапамила, была на 65% ниже, чем среди больных, леченных одним трандолаприлом. В частности, частота повторного инфаркта миокарда в группе больных, получавших комбинацию трандолаприла и верапамила, была достоверно ниже, чем среди леченных одним трандолаприлом (2% против 14; $p < 0,03$). Частота других отдельных событий между сравниваемыми группами достоверно не различалась (табл. 5).

Таким образом, есть основания предполагать, что комбинация иАПФ и верапамила (или другого антаго-

ниста кальция) может быть полезной при лечении некоторых больных с систолической дисфункцией левого желудочка.

Итак, кардиоселективный антагонист Ca^{++} верапамил (Изоптин) является эффективным средством для лечения различных форм ИБС, за исключением острого инфаркта миокарда. Кроме того, он может быть полезным как средство вторичной профилактики у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Наряду с различными формами ИБС верапамил широко используется при лечении артериальной гипертензии, некоторых суправентрикулярных и желудочковых аритмий [3, 5, 6, 26, 43, 46, 50, 51, 59, 67, 70]. Недавно в рандомизированном исследовании продемонстрирован антиатерогенный эффект верапамила у больных гипертонической болезнью.

Артериальная гипертензия. Верапамил, как и другие антагонисты кальция, обладает выраженным антигипертензивным действием, которое связано с его влиянием на общее периферическое сосудистое сопротивление и отчасти с влиянием на сердечный выброс. Верапамил эффективно снижает не только диастолическое, но и систолическое АД [14, 37, 42, 58, 72].

Несмотря на вазодилатацию периферических артерий, терапия верапамилом не сопровождается рефлекторной активацией симпатической нервной системы. Как ЧСС, так и плазменные уровни норадреналина при лечении верапамилом либо снижаются, либо имеют тенденцию к снижению в отличие от большинства других антагонистов кальция. По данным пяти исследований, включенных в мета-анализ *E. Grossman* и *F. Messerli* [18], при лечении верапамилом ЧСС уменьшается на 1,2-10,1 уд./мин, плазменные уровни норадреналина — на 0-50%. Такие же изменения ЧСС вызывал другой кардиоселективный антагонист кальция — дилтиазем, однако плазменные уровни норадреналина при этом повышались (на 10-14%). Что касается антагонистов кальция дигидропиридинового ряда, то они повышают плазменные уровни норадреналина на 4-58%. Средние значения ЧСС увеличиваются при назначении короткодействующих производных дигидропиридина и не изменяются при назначении длительно действующих препаратов.

Антигипертензивная эффективность верапамила в обычной и ретардной формах оценивалась в большом числе клинических исследований. В длительных наблюдениях верапамил в суточной дозе 240-480 мг приводил к достоверному снижению АД или его нормализации более чем у 70-85% больных с мягкой или умеренной формами гипертонической болезни. Отличный или хороший эффект при лечении верапамилом достигает-

Таблица 6

Отношение остаточный эффект/наибольший эффект (ОЭ/НЭ) некоторых антагонистов кальция

Международное название	Отношения ОЭ/НЭ для диастолического АД, %	Диапазон колебаний, %
Амлодипин	63	50-100
Верапамил- <i>SR</i>	82	45-100
Дилтиазем- <i>SR</i>	51	20-80
Исрадипин- <i>SRO</i>	44	10-80
Лацидипин	78	40-100
Нитрендипин	47	10-80
Нифедипин- <i>CC</i>	60	50-69
Нифедипин- <i>GITS</i>	77	60-94
Нифедипин- <i>SR</i> (2 раза в день)	61	—
Фелодипин- <i>ER</i>	38	30-45

Примечание: *SR* — sustained release, *SRO* - sustained release oral, *CC* — coat acre, *GITS* — gastrointestinal terapeutic system, *ER* — extended release.

ся у 85-90% больных с мягкой гипертензией и у 75-80% больных с умеренной гипертензией [1, 13, 37, 42, 52, 53, 58, 72, 73, 75]. Обычная форма верапамила в одинаковой мере обеспечивает адекватный контроль за уровнем АД в течение суток как при трех-, так и при двукратном приеме. Это объясняется значительным удлинением периода полужизни верапамила в плазме крови при длительном применении. В дозах 240 и 480 мг антигипертензивная эффективность обычной и ретардной форм препарата одинаковая.

Важное клиническое значение имеет то обстоятельство, что выраженность антигипертензивного действия верапамила, как, впрочем, и других антагонистов Ca^{++} , не зависит от пола, возраста и расы больных, массы тела и потребления поваренной соли с пищей. Нестероидные противовоспалительные средства не ослабляют антигипертензивного действия верапамила в отличие от эффектов иАПФ, диуретиков и β -адреноблокаторов [66, 68, 78].

По антигипертензивной эффективности верапамил превосходит тиазидные диуретики и сравним с β -адреноблокаторами, иАПФ и другими антагонистами кальция.

В исследовании *Verapamil versus Diuretics* (VERDI) сравнивалась эффективность верапамила-*SR* и гидро-

хлортиазида у 369 больных гипертонической болезнью. В течение 4 нед. больные получали 120 мг верапамила или 12,5 мг гидрохлортиазида. Затем дозы препаратов удваивали, а при необходимости к одному сравниваемому изучавшемуся препарату добавляли другой (например, к 240 мг верапамила добавляли 25 гидрохлортиазида или наоборот). В качестве монотерапии верапамил был более эффективен, чем гидрохлортиазид, - снижение диастолического АД ниже 90 мм рт. ст. в 45% против 25% на гидрохлортиазиде. Добавление гидрохлортиазида к верапамилу позволило добиться нормализации диастолического АД еще у 18% больных. Добавление гидрохлортиазида к верапамилу привело к нормализации диастолического АД у 25% больных [25].

Таким образом, в исследовании VERDI продемонстрирована не только большая антигипертензивная эффективность верапамила-*SR* (по сравнению с гидрохлортиазидом), но и аддитивность антигипертензивных эффектов верапамила и тиазидного диуретика.

Ретардная форма верапамила (Изоптин-*SR*), которая в настоящее время рекомендуется для длительной терапии, при приеме 1 раз в день обеспечивает значительное и равномерное снижение АД на протяжении суток.

Как известно, для объективной оценки длитель-

Таблица 7

Уменьшение массы левого желудочка при лечении верапамилем (в сравнении с дилтиаземом и нифедипином)

Исследование, автор	Число больных	Длительность лечения, мес.	Уменьшение массы левого желудочка, %
Верапамил (4 исследования)			
<i>G. Muietan et al.</i> (1986)	22	3	17
<i>R. Schneider et al.</i> (1987)	7	3	6
<i>S. Schulman et al.</i> (1990)	15	6	18
<i>P. Granier et al.</i> (1990)	13	3	26
Всего	57	3-6	18 (от 6 до 26)
Дилтиазем (7 исследований)	157	2-6	7 (от 2 до 19)
Нифедипин (7 исследований)	147	2-50	9 (от 0 до 19)

ности и равномерности антигипертензивного действия лекарственных препаратов в последние годы используют отношение остаточного (конечного) эффекта к наибольшему (пиковому) эффекту. Считается, что величина отношения остаточного эффекта к наибольшему (ОЭ/НЭ) для новых антигипертензивных препаратов должно быть не менее 50% (или 0,50). По мнению *P. Meredith* (1998), в идеале величина отношения ОЭ/НЭ должна превышать 60%. Чем ближе величина отношения ОЭ/НЭ к 100% (или 1,00), тем равномернее антигипертензивное действие препарата в течение суток. По данным трех контролируемых исследований, разброс средних значений отношения ОЭ/НЭ для диастолического АД у верапамила-SR составляет от 45 до 100% (в среднем 82%) [39, 60-63, 71] (табл. 6).

При длительном применении верапамил вызывает обратное развитие гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью [10, 13, 27-29, 40-42, 67, 78, 79]. Влияние верапамила на гипертрофию левого желудочка у больных гипертонической болезнью изучалось в четырех небольших исследованиях длительностью от 3 до 6 мес. Во всех исследованиях отмечено обратное развитие гипертрофии левого желудочка — среднее снижение массы миокарда левого желудочка колебалось от 6 до 26%. По способности вызывать обратное развитие гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью верапамил, по-видимому, превосходит другие антагонисты Ca^{++} , потому что не вызывает активации симпатико-адреналовой системы или даже оказывает симпатолитическое действие (табл. 7).

При длительном применении верапамил оказывает благоприятное влияние на диастолическую функцию левого желудочка за счет уменьшения ЧСС, уменьшения толщины стенок левого желудочка и увеличения

растяжимости стенок левого желудочка. Более того, имеются данные, что верапамил может быть полезным при лечении сердечной недостаточности у больных с сохраненной систолической функцией левого желудочка, но с нарушенным наполнением в диастолу. У больных с такой «диастолической» сердечной недостаточностью добавление верапамила сопровождалось достоверным улучшением толерантности к физической нагрузке. Кроме того, положительное люзитропное действие верапамила делает его полезным при лечении больных с гипертрофической кардиомиопатией [40-42].

Верапамил может улучшать податливость аорты и крупных артерий, что делает перспективным его применение при лечении изолированной систолической гипертензии, которая часто встречается у лиц пожилого и старческого возраста [10, 42, 67].

Верапамил оказывает более благоприятное влияние на почечную гемодинамику, чем антагонисты кальция дигидропиридинового ряда. Этот препарат расширяет не только афферентные, но и эфферентные артериолы почечных клубочков, поэтому увеличение почечного кровотока при лечении верапамилем не сопровождается нежелательным повышением внутриклубочкового гидравлического давления. В отличие от антагонистов Ca^{++} дигидропиридинового ряда верапамил, как правило, снижает внутриклубочковое давление, на что указывает, в частности, уменьшение экскреции альбуминов с мочой. Почечные эффекты верапамила отличаются от эффектов производных 1,4-дигидропиридина и напоминают таковые иАПФ [10, 42, 43, 59, 78].

Верапамил уменьшает экскрецию альбуминов с мочой (на 30-45%) у больных с диабетической нефропатией, причем его антипротеинурическое действие сравнимо с таковым при лечении иАПФ (табл. 8). Добавление иАПФ значительно усиливает антипротеинурический эффект верапамила. Имеются косвенные данные,

Таблица 8
Влияние различных антигипертензивных препаратов на выраженность микро- и макроальбуминурии у больных сахарным диабетом (сводные данные литературы)

Антигипертензивные препараты	Число больных	Изменения, %	
		среднее АД	экскреция белка с мочой
Диуретики или β -адреноблокаторы	258	- 10	- 23 (-11/-35)
Ингибиторы АПФ	1061	- 12	- 45 (-25/-64)
Антагонисты кальция:			
в целом	398	- 12	- 17 (-2/-33)
нифедипин	166	- 13	+ 5 (+31/-21)
все другие, кроме нифедипина	232	- 11	- 35 (-24/-47)
Верапамил/дилтиазем	74	- 19	- 41 (-23/-49)
Ингибитор АПФ+верапамил	45	- 17	- 78*

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с монотерапией.

Таблица 9

Клинические исходы у больных гипертонической болезнью, получавших верапамил или хлорталидон, в исследовании VHAS (1997)

Клиническое событие	Хлорталидон (n=707)	Верапамил-SR (n=707)
Смерть от любой причины	4	5
Смерть от сердечно-сосудистой причины:	4	5
от сердечной причины	4	3
от цереброваскулярной причины	0	2
Нефатальные сердечно-сосудистые события	39	37
Большие события:	9	8
инфаркт миокарда	5	5
инсульт	4	3
Малые события:	30	29
преходящее нарушение мозгового кровообращения	7	7
нестабильная стенокардия	16	11
застойная сердечная недостаточность	0	2
перемежающаяся хромота	4	5
реваскуляризация	3	4
Фатальные и нефатальные события	43	42
Число больных с событиями (осложнениями)	40	39

свидетельствующие о том, что у больных сахарным диабетом 2-го типа верапамил оказывает нефропротективное действие, не отличающееся от действия ингибиторов АПФ [5, 6, 10, 43, 59, 67]. Все это служит основанием для использования верапамила для лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом. Ренопротективный эффект верапамила при сахарном диабете может быть полезным как в случаях непереносимости иАПФ, так и в тех случаях, когда иАПФ не оказывают достаточного антигипертензивного действия.

В настоящее время проводится рандомизированное контролируемое исследование, в котором оценивается эффективность верапамила-SR в качестве монотерапии и в форме фиксированной комбинации с трандолаприлом (препарат Тарка) у больных сахарным диабетом. В этом плацебо-контролируемом исследовании *Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial* (BENEDICT) принимают участие 2400 больных сахарным диабетом 2-го типа с артериальной гипертензией, но с нормальной экскрецией альбуминов с мочой. Предполагается сравнить способность верапамила-SR, трандолаприла или их комбинации предотвращать развитие диабетической нефропатии. Исследование BENEDICT проводится в два этапа. На первом этапе больные с нормальной экскрецией альбуминов с мочой в течение трех лет получают либо верапамил-SR (240 мг/сут), либо трандолаприл (2 мг/сут), либо их комбинацию (препарат Тарка), либо плацебо. На втором этапе длительностью два года больные с микроальбуминурией будут получать либо трандолаприл (2 мг/сут), либо комбинацию верапамила-SR (180 мг/сут) и трандолаприла (2 мг/сут) в форме препарата Тарка. Наряду с возникновением и прогрес-

сированием диабетической нефропатии предполагается оценить влияние терапии на скорость клубочковой фильтрации, а также на риск развития сердечно-сосудистых осложнений [51].

Верапамил не оказывает существенного влияния на липидный состав крови. По некоторым наблюдениям, при длительном применении он может снижать содержание общего холестерина и повышать уровни холестерина антиатерогенных липопротеидов высокой плотности [13, 56, 59, 67, 76]. Вместе с тем имеются данные о том, что верапамил может улучшать толерантность к глюкозе у больных сахарным диабетом 2-го типа [3].

Как и другие антагонисты кальция, верапамил высокоэффективен при лечении артериальной гипертензии, вызванной циклоспорином, у больных после трансплантации почки. Однако следует иметь в виду, что верапамил, дилтиазем и никардипин значительно увеличивают плазменные уровни циклоспорина, поэтому при их использовании требуется снижение дозы циклоспорина. Нифедипин, амлодипин, исрадипин, лацидипин, нитрендипин и фелодипин не вызывают существенного повышения плазменных уровней циклоспорина [28].

Таким образом, есть несколько категорий больных с артериальной гипертензией, у которых предпочтительнее использовать верапамил, а не другие антигипертензивные препараты.

1. Артериальная гипертензия у больных ИБС.
2. Изолированная систолическая гипертензия у лиц пожилого возраста.
3. Гипертрофия левого желудочка с нарушением его диастолической функции.

4. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом.

5. Артериальная гипертензия у больных, принимающих нестероидные противовоспалительные средства, например в связи с деформирующим остеоартрозом.

6. Артериальная гипертензия, вызванная цикло-спорином.

Всего в одном длительном исследовании изучались эффективность и безопасность верапамила-*SR* при гипертонической болезни. Это - многоцентровое рандомизированное контролируемое исследования *Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study* (VHAS), в котором приняли участие 1414 больных гипертонической болезнью в возрасте от 40 до 65 лет. Двойным слепым методом сравнивались эффекты верапамила-*SR* (240 мг/сут) и хлорталидона (25 мг/сут). Наблюдение за больными продолжалось два года. Антигипертензивные эффекты верапамила-*SR* и хлорталидона были одинаковыми. Уменьшение ЧСС (в среднем на 6,5%) наблюдалось лишь среди больных, леченных верапамилем.

Частота сердечно-сосудистых осложнений в сравниваемых группах больных не различалась (табл. 9). Так, например, по сравнению с хлорталидоном относительный риск, связанный с применением верапамила, для общей смертности составляет 1,00; для смертности от сердечно-сосудистых причин - 1,00; для основных сердечно-сосудистых осложнений - 1,07; для инсульта - 1,25 и для ИБС - 0,90 [50, 70].

Таким образом, у больных гипертонической болезнью длительная терапия верапамилем-*SR* столь же эффективно предотвращает развитие сердечно-сосудис-

тых осложнений, как и диуретик хлорталидон. Результаты исследования VHAS указывают на наличие у верапамила способности предупреждать обострение ИБС. Церебропротективное действие верапамила, по-видимому, менее выражено, чем действие тиазидных и тиазидоподобных диуретиков.

В настоящее время проводится крупнейшее рандомизированное исследование, в котором оцениваются эффективность и безопасность верапамила-*SR* в качестве монотерапии и в форме фиксированной комбинации с трандолаприлом (препарат Тарка) у больных гипертонической болезнью, в частности влияние антигипертензивной терапии на сердечно-сосудистые осложнения атеросклеротического генеза.

Это - контролируемое исследование *International Verapamil SR/Trandolapril Study* (INVEST), в котором принимают участие 27 000 больных гипертонической болезнью в сочетании с ИБС. Предполагается, что после рандомизации одна половина больных в течение 2-3 лет будет получать антигипертензивную терапию с использованием верапамила, а другая половина - с отсутствием антагонистов Ca^{++} . Антигипертензивные препараты предполагается назначать по четырехступенчатой схеме, чтобы поддерживать АД ниже 135/140/85-90 мм рт. ст. В первой группе на 1-й ступени назначается верапамил-*SR* (240 мг/сут), на 2-й ступени к верапамилу добавляют трандолаприл (2-4 мг/сут), т.е. назначают препарат Тарка (180/2 (4) мг/сут), на 3-й ступени - препарат Тарка рекомендуется два раза в день (180/2 мг x 2 раза в день) и на 4-й ступени добавляют 25 мг гидрохлортиазида. Во второй группе при-

Таблица 10

Антагонисты кальция и другие антиаритмические препараты при пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии

Препарат	Дозы, мг	Эффективность, %
Острая конверсия (внутривенно):		
верапамил	5-12,5	>85
дилтиазем	20-25	>85
аденозин	2,5-20	>90
АТФ	6-30	>90
амиодарон	300	80
метопролол	2-20	50
пропафенон	100-200	>80
соталол	12-75	75
флекаинид	20-140	>80
Поддерживающая терапия (внутрь):		
верапамил	240-480	>70
дилтиазем	90-270	60
амиодарон	200-600	>75
надолол	80-160	>60
прокаинамид	1000-2000	>60
пропафенон	450-900	>75
соталол	240-320	>70
флекаинид	200-400	>65

Таблица 11

Побочные эффекты верапамила-SR, трандолаприла и их фиксированной комбинации в плацебо-контролируемых исследованиях

Показатели	Плацебо	Верапамил-SR	Трандолаприл	Тарка (180/2 мг)
Общее число больных	199	253	411	208
Больные с побочными эффектами (%)	25,6	34,2	27,3	27,9
Отмена препарата из-за побочных эффектов (%)	3,0	4,9	1,9	3,4
Наиболее частые побочные эффекты (> 1%):				
головная боль	7,5	5,7	7,1	4,8
запор	-	3,4	0,2	2,9
АВ-блокада I ст.	1,0	1,9	1,0	1,9
обострение кашля	1,5	2,7	2,4	1,9
астения	0,6	1,1	1,9	1,4
приливы	0,5	2,3	-	-
повышение АЛТ	0,5	2,3	0,7	1,0

Примечание: АЛТ – аланиновая трансаминаза (глутамат-пируват трансаминаза).

меняется атенолол в комбинации с гидрохлортиазидом, а на 4-й ступени добавляют 2 или 4 мг трандолаприла.

В исследовании INVEST предполагается сравнить влияние двух схем антигипертензивной терапии на смертность от любых причин и риск развития нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта. Кроме того, будет оцениваться влияние терапии на риск развития рака, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и желудочно-кишечных кровотечений [46].

Нарушения ритма сердца. Верапамил обладает антиаритмическим действием. В частности, он эффективно купирует пароксизмы реципрокной АВ-узловой тахикардии и замедляет ритм сокращений желудочков при мерцании предсердий [2, 9, 12, 17, 29, 30, 42, 67, 78].

Недавно обнаружено, что польза верапамила при мерцании предсердий не ограничивается замедлением ритма сокращений желудочков. Оказывается, больные с пароксизмальной формой мерцания предсердий, получающие верапамил, дольше остаются на синусовом ритме, чем больные, не получающие антагонисты Са⁺⁺. Это объясняется тем, что верапамил ослабляет электрическое и механическое ремоделирование предсердий, которое развивается во время пароксизма мерцания

предсердий и сохраняется в течение некоторого времени после восстановления синусового ритма. Ремоделирование предсердий способствует персистированию мерцания предсердий [31, 32].

Верапамил считается препаратом выбора для купирования и профилактики пароксизмов при реципрокной АВ-узловой тахикардии (табл. 10). При купировании пароксизма он не уступает аденозину и АТФ и превосходит все другие антиаритмические препараты. В качестве средства профилактики верапамил, благодаря высокой эффективности и хорошей переносимости, не имеет себе равных. Есть данные, что верапамил может быть полезным при лечении желудочковой тахикардии у больных без структурного поражения сердца (так называемая идиопатическая желудочковая тахикардия). С другой стороны, применение верапамила противопоказано у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, поскольку он может ускорять проведение возбуждения по дополнительным предсердно-желудочковым путям. При синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта особенно опасно внутривенное введение верапамила у больных с мерцанием и трепетанием предсердий, когда частота предсердного ритма превышает 200-220 уд./мин. Менее опасно применение верапамила у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта

Таблица 12

Связь сердечно-сосудистых осложнений с применением антигипертензивных препаратов

Препараты	Фатальные события		Любые события		
	смерть	смерть от ИБС	ЗСН	ИБС	ОИМ
β-блокаторы	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
иАПФ	0,9 (0,6-1,4)	1,5 (0,6-3,4)	0,8 (0,3-1,9)	0,7 (0,3-1,6)	0,2 (0,0-1,1)
Верапамил	0,8 (0,4-1,4)	0,6 (0,2-2,2)	2,1 (0,9-4,8)	0,7 (0,2-2,4)	0,4 (0,1-3,3)
Дилтиазем	1,3 (0,8-2,1)	1,7 (0,7-3,8)	3,3 (1,5-6,9)	5,0 (2,1-12,3)	2,9 (0,8-11,2)
Нифедипин	1,7 (1,1-2,7)	1,9 (0,8-4,3)	3,5 (1,7-7,4)	3,5 (1,6-7,8)	5,6 (1,8-17,5)

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЗСН – застойная сердечная недостаточность; ОИМ – острый инфаркт миокарда.

и реципрокной АВ-узловой тахикардии, при которой частота предсердного ритма, как правило, не превышает 160 уд./мин.

Кардиодепрессорное действие верапамила ограничивает его применение в качестве антиаритмического средства у больных с систолической дисфункцией левого желудочка. Синдром слабости синусового узла и АВ-блокада II-III степени являются противопоказаниями для назначения верапамила [2, 9, 10, 12, 15, 17, 34, 42, 65, 67].

Атеросклероз. В последние десятилетия прошлого века накоплены многочисленные доказательства того, что верапамил обладает антиатерогенным действием. По меньшей мере в 10 экспериментальных исследованиях изучались антиатерогенные эффекты верапамила на различных моделях атеросклероза. Значительное торможение развития атеросклероза отмечено в пяти из этих исследований, несмотря на отсутствие существенных изменений в липидном составе крови [11].

В небольшом плацебо-контролируемом исследовании показано, что у больных ИБС, леченных верапамилем, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий реже прогрессирует и чаще подвергается обратному развитию. Так, за 13 мес. терапии обратное развитие стенозов наблюдалось у 27% больных, получавших верапамил и лишь у 6% больных, получавших плацебо. Обратное развитие стенозов отмечено у 21% больных, леченных верапамилем и лишь у 8% больных, получавших плацебо [30].

В сравнительном рандомизированном контролируемом исследовании VHAS показано, что у больных гипертонической болезнью верапамил превосходит хлорталидон по способности вызывать обратное развитие атеросклероза сонных артерий. В течение четырех лет половина из 498 больных получала верапамил-SR (240 мг/сут) или хлорталидон (25 мг/сут). Не было различий между группами в исходных уровнях АД, снижении и уровнях АД во время последнего визита. Толщина интима-медиа в сонных артериях уменьшилась под влиянием терапии среди леченных верапамилем с достоверно большей скоростью, чем среди получавших хлорталидон ($p < 0,01$) [50, 70].

Таким образом, верапамил оказывает антиатерогенное действие, не зависящее ни от его антигипертензивного эффекта, ни от влияния на липидный состав крови.

Переносимость и безопасность верапамила

Верапамил отличается хорошей переносимостью. Опыт длительного применения верапамила-SR более чем у 20 тыс. больных гипертонической болезнью свидетельствует о том, что какие-либо побочные эффекты

встречаются примерно у 10-15% больных. Наиболее частыми побочными эффектами верапамила являются запор (4-6,5%), периферические отеки (1-2%), головокружение (1-4%) и головная боль (1-1,5%). Отменять верапамил из-за развития побочных эффектов приходится всего лишь в 3-5% случаев. Среди побочных эффектов, потребовавших отмены верапамила, самыми частыми являются запор, головокружение, тошнота/рвота и головная боль [10, 25, 42, 50, 67, 70, 78].

При ретроспективном анализе побочных эффектов у более 1000 больных с артериальной гипертензией, у которых проводилось сравнение эффективности и безопасности верапамила-SR, трандолаприла и препарата Тарка, обнаружено, что верапамил-SR столь же хорошо переносится больными, как и плацебо (табл. 11). Только запор встречался у больных, леченных верапамилем-SR чаще, чем у больных, получавших плацебо.

Переносимость — лишь один из аспектов безопасности лекарственного средства. Говорить о безопасности препарата можно, если имеются доказательства того, что при длительном использовании он не оказывает влияния на течение и исход заболевания. В 1995 г. B. Psaty и K. Furberg и соавт. сообщили о повышенной смертности больных ИБС или гипертонической болезнью, получающих антагонисты Ca^{++} . Другие исследователи не обнаружили связи между применением антагонистов Ca^{++} и смертностью или риском развития инфаркта миокарда. Тем не менее вопрос о безопасности антагонистов Ca^{++} при длительном назначении у больных с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы остается открытым.

M. Pahor и соавт. [44] проанализировали результаты многолетнего проспективного когортного исследования, в котором приняли участие 906 больных гипертонической болезнью старше 70 лет. Расчеты показали, что вероятность серьезных сердечно-сосудистых осложнений при лечении некоторыми антагонистами кальция значительно выше, чем при лечении β -адреноблокаторами и иАПФ (табл. 12).

Как видно, риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у пожилых больных гипертонической болезнью при лечении β -адреноблокаторами и иАПФ практически одинаковый. По сравнению с β -адреноблокаторами дилтиазем и нифедипин достоверно повышают риск развития ИБС. Более того, нифедипин увеличивает также риск развития сердечной недостаточности и острого инфаркта миокарда. В отличие от дилтиазема и нифедипина риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных, получающих верапамил, не отличается от такового при лечении β -адреноблокаторами.

Следовательно, у пожилых больных гипертонической болезнью верапамил — наиболее безопасный из трех изучавшихся антагонистов Ca^{++} .

Верапамил в отличие от других антагонистов Ca^{++} оказался непричастным даже к самоубийствам в Швеции. Дело в том, что, как показали расчеты, в Швеции относительный риск самоубийств у лиц, получающих антагонисты Ca^{++} , с поправкой на возраст и пол составляет 5,6 по сравнению с не принимавшими антагонистов кальция (95%-ный доверительный интервал от 1, до 20,5). Статистический анализ показал, что риск самоубийств не коррелирует с верапамилом, диуретиками, β -адреноблокаторами и иАПФ, однако слабо, но достоверно значимо коррелирует с дилтиаземом и антагонистами Ca^{++} дигидропиридинового ряда [33].

Таким образом, в настоящее время имеются убедительные доказательства не только хорошей переносимости верапамила, но и его безопасности при длительном применении.

Итак, верапамил — первый антагонист Ca^{++} — используется в клинической практике в течение 40 лет. За это время клинические наблюдения о высокой эффективности верапамила при стенокардии, артериальной

гипертензии, суправентрикулярных аритмиях и атеросклерозе были подтверждены результатами многочисленных контролируемых исследований. Верапамил отличается хорошей переносимостью. В отличие от антагонистов Ca^{++} дигидропиридинового ряда безопасность верапамила никогда не вызывала сомнений, за исключением больных острым инфарктом миокарда или больных с систолической дисфункцией левого желудочка.

Abstract

Verapamil is used as an antidysrhythmic and antianginal agent. It works by inhibiting the movement of calcium ions across cell membranes. The slow calcium ion current blocked by verapamil is more important for the activity of the SA and AV nodes than for many other tissues in the heart. By interfering with this current, calcium channel blockers achieve some selectivity of action. Verapamil decreases atrial automaticity, reduces AV conduction velocity, and prolongs the AV nodal refractory period. In addition, verapamil depresses myocardial contractility, reduces vascular smooth muscle tone, and dilates coronary arteries and arterioles in normal and ischaemic tissues. The number of most important clinical trials was reviewed in present article to demonstrate the place of Isoptin in modern medicine.

ЛИТЕРАТУРА

1. 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. — *J. Hypertension*, 1999; 17 (2): 151-195.
2. Akhtar M., Tchou P., Jazayeri M. Use of calcium channel entry blockers in the treatment of cardiac arrhythmias. — *Circulation*, 1989; 80 (suppl. 6): IV-31—IV-39.
3. Andersson D.E., Rojdmarm S. Improvement of glucose tolerance by verapamil in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. — *Acta Med. Scand.*, 1981; 210: 27-31.
4. Andersson K.R. Calcium-entry blockers. A heterogeneous family of compounds. — *Acta Med. Scand.*, 1984; (suppl. 694): 142-152.
5. Bakris G., Weir M., DeQuattro V et al. Renal effects of a long-term ACE inhibitor, trandolapril (T) or nondihydropyridine calcium blocker, verapamil (V) alone or in a fixed combination in patients with diabetic nephropathy: A randomized double blind placebo controlled multicenter study. — *Nephrology*, 1997 (suppl. 1): S271.
6. Bakris G., Weir M., DeQuattro V et al. Renal, hemodynamic and antiproteinuric response to an ACE inhibitor, trandolapril or calcium antagonist, verapamil alone or in a fixed combination in patients with diabetic nephropathy: A randomized multicenter study. — *J. Amer. Soc. Nephrology*, 1996; 7: 1546-1552.
7. Beller G.A. Calcium antagonists in the treatment of Prinzmetal' angina and unstable angina pectoris. — *Circulation*, 1989; 80 (suppl. 6): IV-76—IV-87.
8. Bertolet B.D. Calcium antagonists in the post-myocardial infarction setting. — *Drugs. Aging.*, 1999; 15 (6): 461-470.
9. Bhadhra K., Marchlinski F.E. Ventricular tachycardia in patients without structural heart disease. — *Amer. Heart J.*, 1993; 126 (5): 1194-1198.
10. Brodgen R.N., Benfield P. Verapamil. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in coronary artery disease. — *Drugs*, 1996; 51: 782-819.
11. Catapano A.L. Calcium antagonists and atherosclerosis. Experimental evidence. — *Europ. Heart J.*, 1997; 18 (suppl. A): A80-A86.
12. Chakko S., Bassett A.L. The antiarrhythmic effectiveness of calcium antagonists. — In: Calcium antagonists in clinical medicine. Ed. by M.Epstein. — Philadelphia, 1998. — pp. 135-140.
13. Cummings J.M., Arnado P., Jr., Nelson L. The role of calcium channel blockers in the treatment of essential hypertension. — *Arch. Intern. Med.*, 1991; 151 (2): 250-259.
14. Ferrari R., Cucchini F., Bolognesi R. et al. How do calcium antagonists differ in clinical practice? — *Cardiovasc. Drug Therapy*, 1994; 8 (suppl. 3): 566-575.
15. Ganz L. I., Friedman P.L. Supraventricular tachycardia. — *New. Engl. J. Med.*, 1996; 332 (3): 162-173.
16. Gibson R.S., Hansen J.F., Messerli F. et al. Long-term effects of diltiazem and verapamil on mortality and cardiac events in non-Q-wave acute myocardial infarction without pulmonary congestion: post hoc subset analysis of the Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial and the Second Danish Verapamil Infarction Trial studies. — *Amer. J. Cardiol.*, 2000; 86 (3): 275-279.
17. Gill J.S., Blaszyk K., Ward D. E. K. Verapamil for the suppression of idiopathic ventricular tachycardia of left bundle branch block-like morphology. — *Amer. Heart J.*, 1993; 126 (5): 1126-1133.
18. Grossman E., Messerli F. Effect of calcium antagonists on plasma norepinephrine levels, heart rate, and blood pressure. — *Amer. J. Cardiol.*, 1997; 80: 1453-1458.
19. Hansen J.F., Hagerup L., Sigurd B. et al. Cardiac event rates after acute myocardial infarction in patients treated with verapamil and trandolapril versus trandolapril alone. — *Amer. J. Cardiol.*, 1997; 79 (6): 738-741.
20. Hansen J.F. Review of postinfarction treatment with verapamil: Combined experience of early and late intervention studies with verapamil in patients with acute myocardial infarction. — *Cardiovasc. Drug Therapy*, 1994; 8 (suppl. 3): 543-547.
21. Hansen J.F., Hagerup L., Sigurd B. et al. Treatment with verapamil and trandolapril in patients with congestive heart failure and angina pectoris or myocardial infarction. — *Amer. Heart J.*, 1997; 134 (part 2): S48-S52.
22. Hansen J.F., Tingsted L., Rasmussen V. et al. Verapamil and angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and reduced left ventricular ejection fraction. — *Amer. J. Cardiol.*, 1996; 77 (16): 16D-21D.
23. Hjemdahl P., Eriksson S.V., Held C. et al. Prognosis of patients with stable angina pectoris on antianginal therapy. — *Amer. J. Cardiol.*, 1996; 77 (suppl. 16): 6D-15D.
24. Hoberg E., Schwarz F., Schonig A. et al. Prevention of restenosis by verapamil. The Verapamil Angioplasty Study (VAS). — *Circulation*, 1990; 82 (suppl. III): III-428.
25. Holzgreve H., Distler A., Michaelis J. et al. Verapamil versus hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. Results of long term double blind comparative trial (VERDI). — *Brit. Med. J.*, 1989; 299: 881-886.
26. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC VI) — *Arch. Intern. Med.*, 1997; 157: 2413-2446.
27. Kaplan N. Calcium entry blockers in the treatment of hypertension. — *JAMA*, 1989; 262 (6): 817-823.
28. Kaplan N.M. Clinical hypertension. 7th edition. — Baltimore, 1999.
29. Kaplinski E. Significance of left ventricular hypertrophy in cardiovascular morbidity and mortality. — *Cardiovasc. Drug Therapy*, 1994; 8 (suppl. 3): 549-556.
30. Kober G., Schneider W., Kaltenbach M. Can the progression of coronary sclerosis be influenced by calcium antagonists? — *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1988; 12 (suppl. 8): S66-S68.
31. Lee S.H., Yu W.C., Cheng J.J. et al. Effect of verapamil on long-term tachycardia-induced atrial electrical remodeling. — *Circulation*, 2000; 101: 200-206.

32. Leisstad E., Alknes G., Verburg E. et al. Atrial contractile dysfunction after short-term atrial fibrillation is reduced by verapamil but increased by BAY K8644. — *Circulation*, 1996; 93: 1736-1754.
33. Lindberg G., Borgefors J., Ranstam J. et al. Use of calcium antagonists and risk of suicide: Ecological findings confirmed in population based cohort study. — *Brit. Med. J.*, 1998; 316 (7133): 741-745.
34. Mannino M.M., Mehta D., Gomes J.A. Current treatment options for paroxysmal supraventricular tachycardia. — *Amer. Heart J.*, 1994; 127 (2): 475-480.
35. Mehta J., Pepine C.J., Day M. et al. Short-term efficacy of oral verapamil in rest angina. — *Amer. J. Med.*, 1981; 71: 977-982.
36. Messerli F. (ed.) Cardiovascular drug therapy. 2nd edition. — Philadelphia, 1996.
37. Messerli F. (ed.) The ABC of antihypertensive therapy. 1th edition. — New York, 1994.
38. Messerli F. (ed.) The ABC of antihypertensive therapy. — 2th edition. — Philadelphia, 2000.
39. Messerli F., Frishman W.H., Elliott W.J., for the Trandolapril Study Group. Effects of verapamil and trandolapril in the treatment of hypertension. — *Amer. J. Hypertension*, 1998 11 (3): 322-327.
40. Messerli F.H., Michalewicz L. Cardiac effects of calcium antagonists in hypertension. — In: Calcium antagonists in clinical medicine. Ed. by M.Epstein. — Philadelphia, 1998. — P. 81-98.
41. Messerli F.H., Michalewicz L. Hypertensive heart disease: not all calcium antagonists are created equal. — *J. Hypertension*, 1998; 16 (suppl. 9): S3-S8.
42. Opie L.H. Clinical use of calcium channel antagonist drugs. 2th edition. — Boston, 1990.
43. Opie L.H. Drugs for the heart. 4th edition. — Philadelphia, 1995
44. Pahor M., Guralnik J.M., Corti M.C. et al. Long-term survival and use of antihypertensive medications in older persons. — *J. Amer. Geriatr. Soc.*, 1995; 43: 1191-1197.
45. Pepine C.J., Faith G., Makuch R. Verapamil use in patients with cardiovascular disease: An overview of randomized trials. — *Clin. Cardiol.*, 1998; 21: 633-641.
46. Pepine C.J., Handberg-Thurmond E. et al. Rationale and design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): An internet-based randomised trial in coronary artery disease patients with hypertension. — *JACC*, 1998; 32 (5): 1228-1237.
47. Purcell H., Waller D.G., Fox K. Calcium antagonists in cardiovascular disease. — *BJCP*, 1989; 45 (10): 369-379.
48. Rehnqvist N., Hjemdahl P., Billing E. et al. Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSYS). — *Europ. Heart J.*, 1996; 17: 76-81.
49. Rengo F., Carbonin P., Pahor M. et al. A controlled trial of verapamil in patients after acute myocardial infarction: results of the calcium Antagonist Reinfarction Italian Study (CRIS). — *Amer. J. Cardiol.*, 1996; 77 (5):365-369.
50. Rosei E.A., Palu C.D., Leonetti G. et al. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS). — *J. Hypertension*, 1997; 15: 1337-1344.
51. Ruggenenti P., Remuzzi G. et al. Primary prevention of renal failure in diabetic patients: the Bergamo Nephrologic Diabetes Complication Trial. — *J. Hypertension*, 1998; 16 (suppl. 1): S95-S97.
52. Safar M., Benetos A., Juvin P. EVEREST'H. Multicenter trial of the antihypertensive efficacy and safety of ISOPTIN SR. — *Act. Med. Int.- l'Hypertension*, 1990; 2 (7): 3-7.
53. Speders S., Sosna J., Schumacher A. et al. Efficacy and safety of verapamil SR 240 mg in essential hypertension. Results of a multicentric phase IV study. — *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1989; 13 (suppl. 4): S50-S52.
54. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (the Danish Verapamil Infarction Study II - DAVIT II). — *Amer. J. Cardiol.*, 1990; 66 (10):779-785.
55. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Secondary prevention with verapamil after myocardial infarction. — *Amer. J. Cardiol.*, 1990; 66 (21):331-401.
56. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Secondary prevention of death and reinfarctin with verapamil afre an acute myocardial infarction. — *J. Human Hypertension*, 1990; 4 (suppl. 5): 19-25.
57. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Verapamil in acute myocardial infarction. — *Europ. Heart J.*, 1984; 5 (7): 516-523.
58. Triggie D.J. Mechanisms of action of calcium channel antagonists. — In: Calcium antagonists in clinical medicine. Ed. by M.Epstein. — Philadelphia, 1998. — P. 1-26.
59. Valentino V.A., Wilson M., Weart W., Bakris G.L. A perspective on converting enzyme inhibitors and calcium antagonists on diabetic renal disease. — *Arch. Intern. Med.*, 1991; 151: 2367-2372.
60. Veratran Study Group. Effects of verapamil SR, trandolapril and their fixed combination on 24-hour blood pressure. — *Amer. J. Hypertension*, 1997; 10 (5): 492-499.
61. Vetrovec G.W. Calcium antagonists and myocardial ischemia. — In: Calcium antagonists in clinical medicine. Ed. by M.Epstein. — Philadelphia, 1998. —pp. 99-111
62. Viskoper R.J., Compagnone D., Diez R. et al. Verapamil and trandolapril alone and in fixed combination in moderate essential hypertension: a multicenter, double-masked study — *Curr. Ther. Res.*, 1997; 58 (6): 331-342.
63. Viskoper R.J., Compagnone D., Diez R. et al. Verapamil and trandolapril alone and in fixed combination on 24-hour ambulatory blood pressure profiles of patients with mild to moderate essential hypertension. — *Curr. Ther. Res.*, 1997; 58 (6): 343-351.
64. Waters D.D., Theroux P., Szlachet J. et al. Provocative testing with ergonovine to assess the efficacy of treatment with nifedipine, diltiazem and verapamil in variant angina. — *Amer. J. Cardiol.*, 1981; 48: 123-130.
65. Waxman H., Beauregard L.-A., Volosin K.J. Calcium Antagonists. — In: Current management of arrhythmias. Ed. by L.N.Horowitz. — Philadelphia, 1991. —pp. 313-317.
66. Weinberger M.H. The relationship of sodium balance and concomitant diuretic therapy to blood pressure response with calcium channel blockers.age, race, and obesity on hypertensive mechanisms amd therapy. — *Amer. J. Med.*, 1991; 90 (suppl. 5A): 15S-20S.
67. Weir M.R., Zachariah P.K. Verapamil. — In: F. Messerli (ed.) Cardiovascular drug therapy. 2th edition. — Philadelphia, 1996 pp. 915-925.
68. Weir W.R. Impact of age, race, and obesity on hypertensive mechanisms amd therapy. — *Amer. J. Med.*, 1991; 90 (suppl. 5A): 3S-14S.
69. Winniford M.D., Johnson S.M., Mauritsen D.R. et al. Verapamil therapy for Prinzmetal's variant angina: Comparison with placebo and nifedipine. — *Amer. J. Cardiol.*, 1982; 50: 913-918.
70. Zanchetti A., Rosei E.A., Palu C.D. et al. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): Results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. — *J. Hypertension*, 1998; 16: 1667-1676.
71. Zannad F., Matzinger A., Larche J. Through/peak rations of once daily angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium antagonists. — *Amer. J. Hypertension*, 1996; 9: 633-643.
72. Карпов Ю.А., Соболева Г.Н. Антагонисты кальция — препараты первой линии в современной кардиологии (1-я часть) // *Тер. архив*, 1995; №6: 81-84
73. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертензия в вопросах и ответах. Справочник для практикующих врачей. — М., 2002.
74. Маколкин В.И., Подзолков В.И. Изоптин. Эволюция взглядов от Флекенштейна до наших дней. — *Тер. архив*, 1998; №10: 79-81
75. Первый доклад экспертов научного общества по изучению артериальной гипертензии Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (ДАГ-1) // *Клиническая фармакология и терапия*, 2000, 3: 5-30.
76. Преображенский Д.В. Клиническое применение антагонистов кальция. — М., 1993.
77. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Лечение артериальной гипертензии. Ч. 1. — М., 1999.
78. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция. — М., 1997.
79. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Краткий справочник по лечению гипертонической болезни. — М., 1997.
80. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Применение антагонистов кальция в кардиологической практике. — М., 1997.