

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№4
2003 г.

Учредитель:

ОБЩЕСТВО
КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ



Главный редактор
Белоусов Ю.Б.

Редакционная коллегия:

Арутюнов Г.П.
Архипов В.В.
Барт Б.Я.
Гельфанд Б.Р.
Грацианский Н.А.
Гуревич К.Г.
Звартау Э.Э.
Игнатов Ю.Д.
Карпов О.И.
Кобалава Ж.Д.
Кошкин В.М.
Лазебник Л.Б.
Леонова М.В.
Люсов В.А.
Майорова О.А.
Мирошенков П.В.
Мохов О.И.
Незнанов Н.Г.
Никитин И.Г.
Огородова Л.М.
Самсыгина Г.А.
Семернин Е.Н.
Сидоренко С.В.
Смоленов И.В.
Соколов А.В.
Трофимов В.И.
Хохлов А.Л.
Шляхто Е.В.
Щербаков П.Л.
Явелов И.С.

Издательская группа:

Научный редактор - Белоусов Д.Ю.
Корректор - Пронина М.М.
Отв. за выпуск - Григорьев В.Ю.
Дизайн, верстка - Смоленцев А.И.

Подписано в печать 12.03.2004 г.
Отпечатано в типографии Верже
Тираж 3700 экз.

Адрес редакции:
117321, г.Москва, а/я 30
Тел./факс: (095) 111-51-00
e-mail: clinvest@mail.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ
по печати 28.05.2001 г.
Свидетельство о регистрации средства
массовой информации ПИ №77-9142.

Авторские материалы не обязательно отражают
точку зрения редакции. Редакция не несет
ответственности за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах.

Подписной индекс в каталоге «Роспечати»
12345

СОДЕРЖАНИЕ

НОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И ТЕХНОЛОГИИ

- Обзор возможностей медикаментозной терапии нарушения
сексуальных функций у женщин
(Стук Ю.А.) 2
Достижения в лечении множественной миеломы
(Белоусов Ю.Б.) 11

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Анализ данных клинического исследования
(Мохов О.И.) 24
Исследование миллиона женщин
(Явелов И.С.) 34
Результаты исследования EUROPA
(Белоусов Ю.Б.) 35

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

- Динамика показателей качества жизни в процессе
дифференцированной терапии пациенток с хроническими
тазовыми болями
(Незнанов Н.Г., Щеглова И.Ю., Васильева И.Ю.) 47

БИОМЕДИЦИНСКАЯ ЭТИКА

- Исследования на пожилых
(Лазебник Л.Б., Белоусов Д.Ю.) 51

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Комплаенс больных, получающих гипотензивную терапию
(Гуревич К.Г.) 53
Анализ факторов, определяющих приверженность
к антигипертензивной терапии
(Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А., Раков А.А.) 59
Клиническая характеристика тяжелой бронхиальной астмы
у детей и организация наблюдения больных: результаты
многоцентрового национального исследования НАБАТ
(Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Коростовцев Д.С.,
Смоленов И.В., Казакевич Н.В., Лыжорова Т.М., Деев И.А.) 67

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

- Сравнительное фармакоэкономическое исследование
ирбесартана (апровеля) и эналаприла у пациентов
с хронической сердечной недостаточностью
(Упицкий А.А., Ханина Н.Ю., Ерофеева С.Б.) 78
Опыт длительного курсового применения нейрометаболических
препаратов в лечении хронической церебральной сосудистой
недостаточности (фармакоэкономические аспекты)
(Чуканова Е.И.) 82

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

- Роль мониторинга безопасности лекарственных средств
в решении проблемы их рационального использования
(Овчинникова Е.А.) 88
Аминогликозидные антибиотики и внутреннее ухо:
токсичность, идиосинкразия или частотный резонанс?
(Абакаров М.Г.) 96

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Инсульт с точки зрения доказательной медицины
(Стулин И.Д., Мусин Р.С., Белоусов Ю.Б.) 100

Обзор возможностей медикаментозной терапии нарушения сексуальных функций у женщин

Ю.А. Стук

Российское общество клинических исследователей

В половом акте женщины играют роль такие аспекты, как ее внутреннее сексуальное состояние, внешний сексуальный образ, а также такие составляющие факторы, как семья, общество, культура и окружающая среда. Определенное значение в этом принадлежит опыту сексуальных отношений, имевшиеся партнеры, психическое состояние, заболевания, гормональный статус, психогенные и органические причины нарушений сексуального влечения, возбуждения, оргазма и половых болевых нарушений, вызывающих у человека стресс. Нет оснований считать, что большинство женщин увязывают удовлетворение половым актом с количеством достигнутых оргазмов или даже с вероятностью достижения оргазма при данном половом акте. В настоящее время разрабатываются 6 основных путей медикаментозного лечения нарушений сексуальных функций и/или симптомов менопаузы у женщин. К ним относятся применение агонистов дофамина и родственных им соединений, меланокортин-стимулирующего гормона, адrenoблокаторов, доноров и донаторы NO, простагландинов и андрогенов. Для лечения нарушений сексуальных функций у женщин разрабатывается целый ряд препаратов этих групп. Данные средства должны быть эффективны и иметь хорошие показатели безопасности, учитывая все возрастающую обеспокоенность населения побочными эффектами заместительной гормональной терапии эстрогенами и прогестогенами. В настоящее время не ясно, будут ли какие-либо из разрабатываемых препаратов одновременно и безопасными, и эффективными для лечения нарушений сексуальных функций у женщин. Однако исследования в этой области дадут важные научные данные для будущих разработок. При половом акте женщины участвуют такие аспекты, как осознание ей своего внутреннего сексуального состояния, своего внешнего сексуального образа, а также факторы семьи, общества и культуры. Определенную роль в этом также играют: окружающая среда, опыт сексуальных отношений, имевшиеся партнеры, прошлые отношения, психическое состояние, имеющиеся заболевания и гормональный статус. В настоящее время четко не установлено, какие основные нейроэндокринные механизмы и гормональные метаболические пути участвуют в формировании сексуальных реакций у женщин. Важную роль в этих процессах может играть эмоциональная близость. Важными факторами также являются хорошие отношения с партнером, хорошее общее состояние здоровья обоих партнеров, отсутствие сильных жизненных стрессов и финансовых проблем.

Определение. Междисциплинарный совет по согласованию терминов, состоящий из 19 экспертов в области нарушения сексуальных функций у женщин, опубликовал согласованные определения и классификацию нарушений сексуальных функций у женщин [13], основываясь на разработанной ВОЗ Международной классификации болезней (МКБ-10) и 4-ом Руководстве по диагностике и статистике психических расстройств (DSMMD-IV) Американской ассоциации психиатров. Предыдущая классификация DSMMD-IV была расширена за счет включения в нее психогенных и органических причин нарушений сексуального влечения, возбуждения, оргазма и половых болевых нарушений. Важным элементом этой новой системы диагностики является критерий наличия стресса у пациента. Это означает, что состояние считается заболеванием только в том случае, если оно вызывает стресс у женщины, имеющей это состояние [13]. Диагностика должна основываться только на ощущениях самой женщины и не должна зависеть от интерпретации этих ощущений врачом. Хотя результаты применения пред-

ложенного Советом экспертов метода диагностики вызывают некоторые сомнения [9] этот метод по-прежнему поднимает важные вопросы определений и ставит проблемы для будущих исследований. В настоящее время принятые определения сексуальных реакций женщин пересматриваются в связи с проведением II-ой Международной консультации по вопросам нарушения эрекции и сексуальных функций [54].

Нарушения полового влечения. Ослабление полового влечения - это постоянный или периодически возникающий недостаток (или отсутствие) сексуальных фантазий/мыслей и/или желаний или восприимчивости к половой жизни, вызывающий у женщины стресс [2, 12]. По новой классификации, для диагностики нарушения полового влечения, так же как и других нарушений сексуальных функций, критическое значение имеет ощущение женщиной стресса или недостаточности той или иной функции [12]. Синонимами полового влечения являются либидо, «сексуальный интерес», «сексуальный аппетит», «сексуальный драйв», «сексуальный импульс». Все эти термины относятся к основ-

ному чувству сексуального желания, которое заставляет женщину заниматься сексом и концентрироваться на достижении этой цели. При отсутствии или недостатке полового влечения можно сказать, что у женщины отсутствуют или снижено либидо.

Нарушения полового возбуждения женщин включают постоянную или периодически возникающую неспособность к достижению или поддержанию его, что вызывает у женщины стресс [12, 15]. Это может проявляться отсутствием психического возбуждения, отсутствием увлажнения/набухания половых органов или других соматических реакций. У подавляющего большинства женщин с нарушением полового возбуждения эротические стимулы, по-видимому, вызывают нормальное усиление кровенаполнения органов малого таза, которое можно измерить методом плетизмографии [12]. И наоборот, усиление вызываемого эротическими стимулами кровенаполнения стенки влагалища, с помощью препаратов, у здоровых женщин может не сопровождаться субъективным ощущением сексуального возбуждения [12].

Нарушения полового возбуждения могут включать широкий спектр расстройств. Формально, не выделяют каких-либо групп, например нарушений, сопровождающихся нормальным усилением кровенаполнения или с отсутствием физиологических реакций. Эмпирически предполагается, что важным компонентом лечения атрофии влагалища у женщин в менопаузе должно быть применение эстрогена [16].

Нарушения оргазма - это постоянное или периодически возникающее затруднение, задержка или невозможность достижения оргазма при достаточной сексуальной стимуляции и возбуждении, которые вызывают у женщины стресс [15]. В этом определении важным указанием является то, что если женщина не испытывает стресса от отсутствия «разрядки» при сексуальном возбуждении, то это состояние не считается нарушением.

Половые болевые нарушения включают боль при половом акте, вагинизм и болевые нарушения сексуальных функций, не связанные с половым актом [12]. Эти состояния затрудняют нормальный половой акт и достижение оргазма. В настоящее время для лечения этих нарушений нет лекарств. Наличие этих нарушений является одним из критериев исключения пациенток во всех клинических исследованиях, в которых оценивается половое влечение, возбуждение и/или оргазм.

Альтернативные цепи регуляции. Недавно была предложена альтернативная схема развития сексуальных реакций у женщин, в которой основное внимание уделяется эмоциональному компоненту полового влечения [12]. Оказывается, что заниматься сексом, особенно при длительных отношениях, женщину часто заставляет стремление к большей эмоциональной близости с партнером, а не «сексуальный голод». Ключевыми компонентами сексуальных реакций женщин являются сексуальные стимулы и контекст, в котором они действуют. Стимулы окружающей среды и эмоци-

ональные реакции вызывают активацию нейронов паралимбической области головного мозга. Импульсы этих нейронов передаются к соответствующим периферическим тканям, что проявляется соматическими реакциями и кровенаполнением половых органов. При этом активируются рецепторы в тканях, а их импульсы возвращаются в паралимбическую область, осуществляя обратную регуляцию процесса. Роль этой обратной регуляции может быть различной, в том числе и тормозящей [34]. Указывается также на наличие еще одной цепи регуляции, в которой эмоциональные стимулы действуют на центр сексуального удовольствия в медиальной преоптической области гипоталамуса и других структурах лимбической системы и прилежащих структурах.

Распространенность. Результаты большинства эпидемиологических исследований позволяют предположить, что нарушение сексуальных функций среди женщин распространено больше, чем среди мужчин, независимо от географической области и методов оценки этих нарушений. Важно помнить, что показатели распространенности нарушений сексуальных функций зависят от метода их оценки, которые в разных исследованиях сильно варьируют. Обзор литературы показал следующую общую распространенность нарушений сексуальных функций [66]:

- нарушения полового влечения - 5-46%,
- нарушения полового возбуждения - 7-10%,
- нарушения оргазма - 7-10%.

Распространенность нарушений сексуальных функций среди женщин составляет 43% [44, 45]. Из этих 43% женщин примерно 22% имели сниженное половое влечение, определяемое как отсутствие интереса к занятиям сексом. В исследовании, проведенном в 1978 г., было выявлено нарушения сексуальных функций у 35% женщин и 16% мужчин [27]. Среди женщин с нарушением сексуальных функций 63% имели нарушения полового возбуждения или оргазма, а 77% имели состояния, которые авторы не относили к расстройствам. Так отсутствие интереса или неспособность к занятиям сексом, определяли по частоте:

- сексуальных мыслей,
- фантазий,
- снов,
- желаний,
- желаний первой инициировать сексуальные отношения.

Результаты исследований показали снижение полового влечения среди замужних женщин, женщин с психическими расстройствами, курильщиц и женщин в климаксе [5, 6]. Половая жизнь играет важную роль в отношениях пожилых женщин [68]. Распространенность нарушений сексуальных функций среди здоровых женщин с возрастом снижается [6]. Частота половых актов обратно пропорционально зависит от наличия депрессии, физических недостатков партнера и курения, но не зависит от наличия менопаузы [39]. Са-

мыми частыми биологическими факторами, подавляющими сексуальное возбуждение, являются наличие депрессии и ее лекарственная терапия [19, 60].

В совокупности, эти данные позволяют предположить большую распространенность нарушения сексуальных функций среди женщин.

Регистрируемые показатели

Патофизиология. Что же такое недостаточность функций и как она определяется? Наличие недостаточности функций основывается на двух основных предположениях:

- I. эту недостаточность можно определить,
- II. нарушение устраняется восполнением соответствующего биологического фактора или лечением, которое можно измерить [26].

Заболевания, связанные с эндокринной недостаточностью, например сахарный диабет или гипотиреоз, хорошо изучены благодаря возможности измерения соответственно уровня глюкозы и гормонов щитовидной железы. Определение нарушения сексуальных функций на основе недостаточности какого-либо маркера, например уровня андрогенов, является гораздо более сложной задачей.

Физиологические показатели. Разработка и измерение значимых, надежных, неинвазивных и приемлемых показателей для измерения результатов клинических исследований, в которых оцениваются нарушения сексуальных функций, является сложной задачей. Способы измерения многих объективных показателей сексуальной реакции для женщин неприятны. Примерами таких методов являются магниторезонансная томография (МРТ) и фотоплетизмография. Вагинальный фотоплетизмограф имеет размер тампона и измеряет кровоток или набухание влагалища при зрительной сексуальной стимуляции. Хотя вагинальная фотоплетизмография и МРТ органов малого таза дают важные научные данные, неясно, насколько они коррелируют с увлажнением половых органов по оценке самих женщин [21, 33, 42]. Эти методы исследования стоят дорого. Несмотря на недостатки вагинальной фотоплетизмографии и МРТ органов малого таза, полученные с их помощью клинические результаты дают важную информацию для будущих исследований.

Вопросники качества жизни, оценивающие качество жизни при различных заболеваниях и состояниях, перед их использованием в клинических исследованиях должны быть тщательно отработаны и оценены [69]. Недавно были опубликованы несколько вопросников, в том числе «Индекс сексуальных функций женщин/FSFI» [59], «Шкала сексуального стресса женщин/FSDS» [22] и «Вопросник сексуальных функций/SFQ» [58]. Индекс SFSI представляет собой вопросник из 19 пунктов, который оценивает 6 групп показателей, в том числе сексуальное влечение, сексуальное возбуждение, увлажнение половых органов, ор-

газм, сексуальное удовлетворение и боль. Вопросник SFQ, разработанный для проведения клинических исследований, включает 31 вопрос, оценивающий 7 показателей сексуальных функций у женщин:

1. сексуальное влечение,
2. сексуальное удовлетворение,
3. оргазм,
4. сексуальное возбуждение/ощущение,
5. вызванное возбуждением увлажнение половых органов,
6. боль и удовлетворение партнером.

Важным дополнением, которое еще разрабатывается, является FSDS, поскольку стресс является ключевым компонентом нарушения сексуальных функций у женщин. Обзор вопросников был опубликован недавно [62].

Рекомендации FDA по клиническим исследованиям средств лечения нарушений сексуальных функций у женщин [69]. В рекомендациях выделены четыре компонента сексуальных реакций, которые рассматриваются изолированно друг от друга, без учета современных представлений о сложности сексуальных функций у женщин. В них большое внимание уделяется *оргазму как клинически регистрируемому показателю*. Однако не существует оснований предполагать, что большинство женщин увязывают удовлетворение половым актом с количеством достигнутых оргазмов или даже с вероятностью его получения. Кроме того, в документе описываются значимые и релевантные методы измерения показателей, однако мало внимания уделяется важности факторов, способствующих нарушению сексуальных функций у женщин, в частности депрессии и лекарственной терапии [20, 37]. Следует также учитывать, что женщины различаются по способности к сексуальному возбуждению и торможению [10], поэтому наличие у женщин любых сопутствующих проблем должно быть отражено в критериях включения и исключения из исследований. Помимо этого, в документе не отражена роль лекарственной терапии в развитии или регуляции сексуальных реакций [28].

Средства медикаментозной терапии. *Каковы основные возможные средства медикаментозной терапии нарушений сексуальных функций у женщин?* В настоящее время нет препаратов, разрешенных для применения по этому показанию в РФ. Существуют 6 основных направлений, представляющих интерес для лечения нарушений сексуальных функций у женщин. К ним относятся применение агонистов дофамина и родственных им соединений, меланокортин-стимулирующего гормона, адреноблокаторов, доноров и донаторы NO, простагландинов и андрогенов. Для лечения нарушений сексуальных функций у женщин разрабатывается целый ряд препаратов этих групп. Эти группы препаратов и ожидаемые возможности их применения для лечения нарушений сексуальных функций у женщин перечислены в табл. 1.

Агонисты дофамина. При применении агонистов дофамина для лечения болезни Паркинсона у некоторых пациентов была отмечена стимуляция сексуальных реакций [20, 37]. Более того, больные, получавшие бупропион для устранения побочного действия селективного ингибитора обратного захвата серотонина на сексуальные функции, сообщали об усилении полового влечения [28]. Селективная активация дофаминовых D_2 -рецепторов в медиальной преоптической области крыс и обезьян путем системного введения агонистов дофамина, например апоморфина, усиливала половое поведение животных при таких дозах препаратов, которые не вызывали других реакций [1, 23, 24, 53]. По-видимому, дофамин активирует половое поведение, а серотонин его угнетает.

Одним из первых агонистов дофамина, который начали разрабатывать для лечения сниженного полового влечения и возбуждения, стал *хинеролан* компании *Eli Lilly* [20]. Однако разработка этого препарата была в последующем прекращена.

Сублингвальная лекарственная форма неселективного агониста D_1 - и D_2 -дофаминовых рецепторов апоморфина (компания *TAP Pharmaceuticals*) разрешена для применения в Европе и ожидает регистрации в США для лечения нарушений эрекции. Предпринимаются попытки использовать апоморфин для лечения нарушений сексуальных функций у женщин.

Компания *Nastech* разрабатывает интраназальную лекарственную форму апоморфина для лечения нарушений сексуальных функций как у мужчин, так и у женщин. Хотя применение агонистов дофамина для лечения нарушений сексуальных функций является многообещающим направлением исследований, никаких других агонистов, кроме апоморфина, для этой цели не разрабатывается.

α -меланоцит-стимулирующий гормон. Недавние полученные результаты свидетельствуют о том, что сексуальные функции могут регулироваться через рецепторы меланокортина в головном мозге [61, 70, 71]. Компания *Palatin Technologies* проводит I фазу клинических исследований интраназально применяемого аналога α -меланоцит-стимулирующего гормона (PT-141) для лечения нарушений сексуальных функций у женщин [55].

α -адреноблокаторы. Фентоламин является комбинированным α_1 - и α_2 -адреноблокатором, который был исходно разрешен для лечения артериальной гипертензии при феохромоцитоме и вызываемого норадреналином некроза кожи. Вне разрешенных показаний фентоламин применялся для лечения нарушений эрекции путем инъекций в пещеристое тело. Компания *Zonagen* разработала новую пероральную лекарственную форму фентоламина с быстрым высвобождением активного компонента для лечения нарушений сексуальных функций у женщин. Эффекты применения этого препарата в дозе 40 мг оценивались в предварительном плацебоконтролируемом исследова-

нии. В нем участвовали 6 женщин в менопаузе, у которых отсутствовало увлажнение половых органов или субъективное ощущение возбуждения при сексуальной стимуляции [40]. В результате обнаружено лишь слабое улучшение вызываемых визуальной эротической стимуляцией (два 20-минутных сеанса эротического видеопленки) сексуальных реакций (субъективного ощущения возбуждения или объективного показателя вагинального кровенаполнения, по данным вагинальной фотоплетизмографии). Аналогичные результаты получены и в других исследованиях, в которых оценивалось влияние перорального фентоламина на нарушения сексуальных функций у женщин [63, 64]. В настоящее время дальнейшие исследования не планируются.

Для лечения нарушений сексуальных функций у женщин были также предложены комбинации препаратов, сходных с теми, которые разрабатываются для лечения нарушений сексуальных функций у мужчин. Одной из таких комбинаций является крем, содержащий фентоламин и альпростадил (простагландин E_1). Однако исследования в этом направлении прекращены. Проводилось небольшое исследование комбинации фентоламина и апоморфина [64]. К сожалению, полученных данных недостаточно для оценки эффективности или безопасности этой комбинации или каждого из препаратов по отдельности.

Простагландины давно применяются для лечения нарушений сексуальных функций у мужчин, особенно для лечения нарушений эрекции [57]. Было высказано предположение о том, что важной причиной ослабления вагинальных проявлений сексуального возбуждения у женщин, особенно в менопаузе, является ослабление кровоснабжения половых органов и сопутствующее ослабление выделения секрета вагинальных желез при сексуальном возбуждении. Считается, что простагландины могут быть эффективны у некоторых женщин с такими нарушениями за счет расслабления гладкой мускулатуры артерий, питающих половые органы, и усиления кровотока в половых органах. Однако ослабление увлажнения половых органов у женщин с дефицитом эстрогена имеет не столь прямолинейную причину, и для окончательного прояснения этого вопроса требуются дальнейшие исследования.

В 2002 г. в США были представлены результаты клинического исследования лекарственной формы альпростадил для местного применения при лечении нарушений сексуальных функций у женщин [29, 35]. В этом плацебоконтролируемом исследовании участвовали 76 женщин в менопаузе, имевших нарушения сексуального возбуждения. Анамнез этих женщин (например, количество родов) неясен. Местное применение альпростадил в дозе 100 или 400 мкг приводило к значительному, по сравнению с плацебо, улучшению как соматических ощущений сексуального возбуждения, так и количества случаев субъективно-оцениваемого сексуального возбуждения и удовлетворения воз-

Возможные препараты, разрабатываемые для лечения нарушений сексуальных функций у женщин

Группы препаратов	Возможные показания к применению	Препараты	Компания-разработчик (фаза разработки)
Агонисты дофаминовых рецепторов	Половое влечение	Интраназальный апоморфин	Nastech (II фаза)
Неселективные α_1 - и α_2 -адреноблокаторы	Половое возбуждение	Пероральный фентоламин	Zonagen (I фаза)
Донаторы NO			
Ингибиторы фосфодиэстеразы IV	Половое возбуждение	Силденафил	Pfizer (исслед. остановлено)
	Половое возбуждение	Тадалафил	Lilly/ICOS (II фаза)
Другие доноры NO	Половое возбуждение	Аргинин+йохимбин	NitroMed
Аналоги α -меланоцит-стимулирующего гормона	Половое влечение и возбуждение	PT-141	Palatin (I фаза)
Простагландины (миорелаксанты гладкой мускулатуры)	Половое возбуждение	Альпростадил - гель для местного применения	Vivus (II фаза)
	Половое возбуждение	Альпростадил - крем для местного применения	NexMed
Андрогены			
Тестостерон	Половое влечение	Тестостерон - трансдермальная форма	Watson/Proctor&Gamble (III фаза)
	—	Тестостерон – гель	
Комбинация эстроген/андроген	Половое влечение	Этерифицированный эстроген/метилтестостерон*	Cellegy/Solvay
Андрогенные пищевые добавки	Показания не определены (ЗНР)	Различные андрогенные вещества	Разные
Натуральные продукты	Показания не определены (ЗНР)	Zestra** для женщин***	Qualilife

Примечание.

* – Предназначен для лечения вазомоторных симптомов средней тяжести/тяжелых симптомов у пациентов в менопаузе, не чувствительных к одним эстрогенам.

** – Торговое название указано только для идентификации препарата и не означает разрешения на применение в РФ.

*** – Препарат рассматривается как «общепризнанно безопасный» и доступен через интернет.

ЗНР – Заявка не рассматривалась.

буждением в течение 120 мин. после визуальной сексуальной стимуляции. У женщин, применявших альпростадил в дозе 400 мкг, отмечено наибольшее изменение температуры влагалища, частоты случаев уровня сексуального возбуждения, удовлетворения возбуждением и общего сексуального удовлетворения по сравнению с исходными значениями этих показателей. Так, компания *NexMed* разрабатывает препарат *Femparox*[®] (альпростадил) для женщин с нарушением сексуального возбуждения [50]. Уже проведены три исследования в рамках I-ой фазы клинических испытаний, в которых оценивалась безопасность разных доз препарата у 70 женщин в пременопаузальном периоде. У этой же категории женщин проведено одно исследование с участием 94-х женщин, с нарушениями сексуального возбуждения в менопаузе [73]. Эффективность этой лекарственной формы альпростадил оценивается путем заполнения женщинами ежедневников и вопросников (например, FSFI и FSDS). 3 марта 2004 г. компания *NexMed* сообщила об инициации III-й фазы рандомизированного клинического исследования крема *Femparox*[®] на 400-х пациентках [74].

Доноры NO. Хотя роль NO [41] и его донаторы (например, ингибитора фосфодиэстеразы силденафила [30]) в усилении эрекции пениса хорошо известна, значительно меньше известно о его роли и роли ингибиторов фосфодиэстеразы в сексуальном возбуждении женщин.

Ингибиторы фосфодиэстеразы. Применение силденафила для лечения нарушений сексуальных функций у женщин изучалось в нескольких исследованиях в рамках I-ой и II-ой фазы клинических испытаний. В исследовании *Laan E. с соавт.* [43] 12 здоровых женщин, не имевших нарушений сексуальных функций в менопаузе были рандомизированы. Они однократно получали либо 50 мг силденафила, либо плацебо. Хотя силденафил эффективно усиливал вызываемое эротической стимуляцией кровенаполнение влагалища, это действие не сопровождалось влиянием на субъективное ощущение сексуального возбуждения.

В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании [14] тоже не смогли обнаружить влияния силденафила (10-100 мг) на субъективное ощущение сексуального возбуждения у женщин, получавших за-

местительную терапию эстрогеном, и у женщин с дефицитом эстрогена, имевших нарушения сексуальных функций, в том числе нарушение сексуального возбуждения. В обеих группах физиологические вагинальные эффекты силденафила не улучшали общей сексуальной реакции, оцениваемой по вопроснику сексуальных функций SFQ, вопроснику общей эффективности лечения, анкете удовлетворения качеством жизни и дневнику половой жизни.

Несколько других небольших исследований, в которых сравнивались эффекты силденафила и плацебо, вызвали еще больше вопросов. *Kaplan с соавт.* [38] обследовали 33 женщины с нарушением сексуальных функций в менопаузе и не обнаружили существенного улучшения общей сексуальной реакции. *Caruso и соавт.* [17] показали, что применение силденафила по сравнению с плацебо увеличивает частоту достижения оргазма, но ее оценивали по непроверенному вопроснику. В исследовании *Sipski с соавт.* [67] 19 женщин в пременопаузальном периоде, с травмами спинного мозга, были рандомизированы в группы, получавшие либо силденафил 50 мг, либо плацебо; затем женщины обеих групп получали соответствующий другой препарат. Влияние силденафила на сексуальное влечение и возбуждение было наиболее очевидно в условиях одновременной визуальной и мануальной эротической стимуляции, что согласуется с данными, ранее полученными для мужчин с травмой спинного мозга. Кроме того, необходимо было проверить, существуют ли какие-либо особые категории женщин, чувствительных к силденафилу [17, 38, 67]. В настоящее время дальнейшие исследования использования силденафила у женщин не планируются.

Аналогично силденафилу, предварительные исследования тадалафила у женщин в пременопаузальном периоде не смогли четко продемонстрировать влияния этого препарата на сексуальное возбуждение [51].

Доклиническое исследование нового донора NO (DSI), примененного местно у крыс, показало, что он селективно увеличивал вагинальное кровенаполнение на 45-60 мин, измеренное с помощью лазерной доплерофлюометрии, и не выявило воздействия на АД, ЧСС и функции сердца. Поэтому, местная аппликация доноров NO, таких как DSI, может быть полезна в лечении женских сексуальных расстройств у людей [75].

Другие доноры NO. Лидирующий препарат компании *NitroMed* - это запатентованная комбинация донора NO (L-аргинина) и конкурентного α_2 -адреноблокатора йохимбина [47]. Этот препарат успешно прошел фазы I (в США) и IIa (во Франции) клинических испытаний для лечения нарушений сексуальных функций у женщин, и в дополнительных фармакологических исследованиях не выявлено его лекарственного взаимодействия с нитратами. В настоящее время дальнейшие испытания этого препарата по данному показанию не проводятся.

Препарат *ArginMax* (торговое название указано

только для идентификации препарата и не означает разрешения на применение в РФ) – запатентованная пищевая добавка, содержащая экстракты женьшеня, гинкго, дамамианы, а также аргинин, витамины и минеральные соли. В плацебоконтролируемом исследовании у женщин, получавших *ArginMax* в течение 4 нед., отмечено усиление полового влечения и чувствительности клитора, улучшение общей удовлетворенности половой жизнью, ослабление сухости влагалища, повышение частоты половых актов и оргазмов без каких-либо существенных побочных эффектов [36]. Требуются более строгие научные исследования этой любопытной комплексной пищевой добавки.

Андрогены. Долгое время исследователи нарушений сексуальных функций заявляли, что эти нарушения обусловлены дефицитом андрогенов [13] и в качестве возможных средств лечения рассматривались различные андрогены (например, тестостерон, дигидротестостерон, дигидроэпиандростерон (ДГЭА), андростендион и андрогенные пищевые добавки в различных лекарственных формах (пилюли, инъекционные растворы, кремы). Сегодня андрогены считаются тератогенными веществами, так как при их применении в критические периоды беременности они способны направлять развитие половых органов плода женского пола по мужскому типу [31, 40, 49]. Распространено мнение, что ароматические андрогены не проникают через плацентарный барьер, но этот факт еще не подтвержден.

До настоящего времени не проводились популяционные исследования, в которых изучалась бы связь между дефицитом тестостерона или ДГЭА и нарушением полового влечения у женщин. Если такая связь и существует, она должна проявляться общим дефицитом андрогенов у женщин с нарушением полового влечения и/или усилением полового влечения после заместительной терапии андрогенами [26]. На состоявшейся в 2001 г. Принстонской конференции (Принстон, США) группа ученых сделала доклад о результатах обзора литературы, в котором они определили состояние дефицита андрогенов у женщин как комплекс определенных клинических симптомов в сочетании со сниженным уровнем биодоступного тестостерона и нормальным уровнем эстрогена [7, 8]. В отчете Принстонской конференции были отмечены недостаточная чувствительность и надежность определения дефицита уровня андрогенов. Поэтому при отсутствии клинических диагностических тестов врачу трудно лечить это состояние. Существующие знания о влиянии андрогенов на сексуальность человека, особенно женщин, далеко не полны.

Результаты Инициативного клинического исследования здоровья женщин (*Women's Health Initiative Clinical Trial*) [72] показали повышение риска для здоровья, при проведении принятых схем заместительной гормональной терапии (например, эстрогеном и прогестогеном).

Тестостерон. Компания *Proctor & Gamble* начала фазу III клинических испытаний трансдермальной формы тестостерона (пластыря) для лечения нарушений сексуальных функций у женщин. Во II-ой фазе исследований 75 женщин с хирургически вызванной менопаузой, с нарушениями сексуальных функций и получавших стандартную заместительную терапию эстрогеном, были рандомизированы в группы, пользовавшиеся пластырем с тестостероном (150 или 300 мг) или плацебо [46, 65]. Исследование полностью закончили 65 женщин. Эффект тестостерона несколько маскировался сильным эффектом плацебо. В частности, по Краткой шкале сексуальных функций у женщин, оценивающей частоту половых актов, частоту достижения оргазма и удовольствие у женщин, получавших плацебо, тестостерон 150 мг и тестостерон 300 мг, в среднем соответственно было 72, 64 и 81 балл. Отличие между тестостероном 300 мг и плацебо было достоверно. Применение пластыря с тестостероном 300 мг также улучшало настроение и общее чувство благополучия. Преимущество тестостерона перед плацебо наблюдалось в основном в старшей группе женщин (≥ 48 лет). Применение тестостерона не изменяло субъективной оценки проблем, которые влияют на сексуальные функции женщин.

Компания *Cellegy* провела несколько исследований в рамках фаз I/II клинических испытаний геля с тестостероном, предназначенного для трансдермального лечения нарушений сексуальных функций у женщин [51]. Хотя компания отмечает восстановление уровня тестостерона до «нормального», не ясно, как проводилось измерение и определялся нормальный уровень тестостерона у женщин в менопаузе. До настоящего времени не опубликовано исследований применения тестостерона у женщин с нарушением сексуальных функций, хотя планируются дальнейшие исследования [18].

Компании *BioStante* и *Antares* также разрабатывают гель с тестостероном для применения у женщин с нарушением сексуальных функций [3].

Комбинации эстроген/андроген. Компания *Solvay* с 1964 г. продает комбинацию эстрогена с андрогеном, включающую 1,25 этерифицированного эстрогена и 2,5 мг метилтестостерона и предназначенную для лечения симптомов менопаузы. Хотя существует четкая связь между возрастом и снижением уровня эстрогенов и прогестерона, взаимосвязь между снижением уровня андрогенов и ухудшением сексуальных функций слабо изучена. В одной работе связь между уровнем андрогенов и состоянием сексуальных функций не была установлена [13]. Компания *Solvay* сейчас исследует возможность применения своего препарата для лечения нарушений сексуальных функций у женщин. До настоящего времени не опубликованы плацебоконтролируемые исследования, в которых была бы показана эффективность этой комбинации эстрогена/метилтестостерона при ее длительном применении по этому показанию [25, 56].

Другие разрабатываемые андрогенные препараты для лечения нарушений сексуальных функций у женщин. Компания *Columbia Laboratories* разрабатывает постепенно рассасывающуюся вагинальную таблетку тестостерона для лечения климактерических симптомов. Предполагается, что этот препарат будет устранять кровотечения и способствовать сокращению фиброидов, а также может повышать либидо. Однако не ясно, насколько эта форма тестостерона будет пригодна для лечения нарушений сексуальных функций у женщин [51].

Компания *Solvay* начала I-ую фазу исследований геля с тестостероном, предназначенного для лечения симптомов менопаузы [51]. Компания *Novavax* тоже разрабатывает препарат тестостерона для женщин в менопаузе [51]. Компания *Noven* проводит II-ую фазу исследований пластыря с метилтестостероном [52].

Большое количество фармацевтических фирм разрабатывают андрогены с эстрогенами или без них для лечения симптомов менопаузы. Однако будущее покажет, насколько они будут полезны для лечения нарушений сексуальных функций у женщин.

Следует отметить, что, по мнению многих исследователей, существует категория женщин, имеющих дефицит надпочечниковых андрогенов в пременопаузальном и климактерическом периодах [4, 11, 48]. Однако не ясно, насколько эта категория репрезентативна для населения в целом.

Андрогенные пищевые добавки. Существует большой спектр андрогенных пищевых добавок. В ряде стран эти добавки не требуют регистрации как лекарственные средства и поэтому не проходят формальных клинических испытаний эффективности и безопасности. Основными андрогенными компонентами пищевых добавок в настоящее время являются ДГЭА и андростендион, однако отсутствие контроля за производством приводит к возможности загрязнения пищевых добавок более активными андрогенами, например нандролоном. В настоящее время распространяется все больше «проандрогенных» добавок, содержащих метаболиты предшественники андрогенов, например 4-андростен-3,17-дион; 5-андростен-3,17-дион; 4-андростен-3,17-диол; 5-андростен-3,17-диол; 19-нор-4-андростен-3,17-дион; 5-андростен-3βол-17-он.

Растительные средства. Препараты этой группы признаны безопасными и не требуют регистрации. Одним из них является препарат *Zestra* компании *Qualilife Pharmaceuticals*, в состав которого входят: масло семян огуречника аптечного (бурачника), масло энотеры, экстракт дягиля, форсколин, антиоксиданты и витамин E с натуральным ароматизатором. Этот препарат продается через интернет. Перед выпуском препарата на рынок компания-производитель провела небольшое двойное слепое рандомизированное исследование, в котором участвовали 20 женщин, в том числе 10 - с нарушением сексуального возбуждения. Для анализа эффективности использовались дневники, в кото-

рых женщины отмечали удовлетворенность сексуальным возбуждением. В результате обнаружено, что препарат *Zestra* по сравнению с плацебо усиливал половое возбуждение и влечение, улучшал удовлетворенность половым актом и повышал общее сексуальное удовольствие. Для достижения максимального эффекта препарат необходимо применять путем нанесения и легкого втирания 0,5-1 мл в область наружных половых органов, клитора, половых губ и отверстия влагалища, по крайней мере за 3-5 мин. до полового акта.

Заключение. Разработка препаратов, которые можно безопасно применять при нарушении сексуальных функций у женщин, остается сложной проблемой. Разрабатываемые для лечения нарушений сексуальных функций у женщин агонисты и антагонисты нейромедиаторов (например, агонисты дофамина, адrenoблокаторы), донаторы оксида азота, миорелаксанты гладкой мускулатуры (например, простагландины), а также новые гормональные препараты (например, меланокортин-стимулирующий гормон, простагландины и андрогены), должны быть эффективны и иметь хорошие показатели безопасности, учитывая все возрастающую обеспокоенность населения побочными эффектами заместительной гормональной терапии эстрогенами и прогестогенами. Проблема еще более усложняется из-за тесной связи регистрируемых в клинических исследованиях показателей сексуальных реакций (сексуального влечения, возбуждения, оргазма), что повышает разброс результатов и может дополнительно усиливаться наличием фактора самовнушения (выраженного эффекта плацебо). В настоящее время не ясно, будут ли какие-либо из разрабатываемых препаратов одновременно и безопасными, и эффективными для лечения нарушений сексуальных функций у женщин. Если будут обнаружены категории женщин, чувстви-

тельных к лечению, то остается вопрос о том, может ли это лечение применяться для всех женщин. Хотя механизмы нарушения сексуальных функций у женщин остаются не ясными, дополнительные исследования позволят прояснить сложный характер женских сексуальных реакций, и можно надеяться, что это приведет к созданию эффективных лекарств.

Abstract

The act of sex includes a woman's sexual self and self-image, intimate relationships, family, society and culture. The complexities of her environment, sexual and partner history, past relationships, mental health status, current medical problems and hormonal status all play a role. An interdisciplinary consensus conference panel expanded the former Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV classifications of female sexual dysfunction to include psychogenic and organic causes of desire, arousal, orgasm and sexual pain disorders that cause personal distress. There are six major pharmaceutical therapeutic paths being pursued for treatment of female sexual disorders and/or postmenopausal symptoms. These include dopaminergic agonists and related substances, melanocortin-stimulating hormones, adrenoceptor antagonists, nitric oxide delivery systems, prostaglandins, and androgens. A number of compounds that target these pathways are undergoing development for female sexual dysfunction. The array of pharmacological agents that are being developed for female sexual dysfunction must prove to be efficacious and have a good safety profile at a time when there are increasing worries that hormonal replacement with estrogen and progestogens are not safe. It is unclear if any of these pharmaceutical pathways will prove to be both safe and effective for the treatment of female sexual disorders; however, studies investigating this area will provide important scientific data for the future.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Alcantarra AG.* A possible dopaminergic mechanism in the serotonergic antidepressant-induced sexual dysfunctions. *J Sex Marital Ther* 1999; 25 (2): 125-9
2. American Psychiatric Association. *DSM-IV: diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994
3. Antares Pharma [online]. Available from URL: http://www.antarespharma.com/content/news/news_06062001.html [Accessed 2003 Apr 16]
4. *Arlt W, Callies F, Ullmann JC, et al.* Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1999; 341 (14): 1013-20
5. *Avis N, Stellato R, Crawford S, et al.* Is there an association between menopause status and sexual functioning? *Menopause* 2000; 7 (5): 297-309
6. *Avis N.* Sexual function and aging in men and women: community and population-based studies. *J Gend Specif Med* 2000; 3 (2): 37-41
7. *Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, et al.* Androgen deficiency in women: definition, diagnosis and classification. Princeton Meeting; 2001 Jun 29; Princeton (NJ)
8. *Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, et al.* Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002; 77 (4): 660-5
9. *Bancroft J, Graham CA, McCord C.* Conceptualizing women's sexual problems. *J Sex Marital Ther* 2001; 27: 95-103
10. *Bancroft J.* State of the art lecture: inhibitory mechanisms in men and women. *First Annual Comprehensive Review of Sexual Medicine*; 2002 Apr 18-21; Vancouver
11. *Barnhart KT, Freeman E, Grisso JA, et al.* The effect of dehydroepiandrosterone supplementation to symptomatic perimenopausal women on serum endocrine profiles, lipid parameters, and health-related quality of life. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3896-902
12. *Basson R, Berman J, Burnett A, et al.* Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classification. *J Urol* 2000 Mar; 163: 888-93
13. *Basson R, Bourgeois-Law G, Fourcroy J, et al.* Androgen 'deficiency' in women is problematic. *Med Aspects Hum Sex* 2001 Sep; 1 (6): 41-3
14. *Basson R, McInnes R, Smoith M, et al.* Efficacy and safety of sildenafil citrate in women with sexual dysfunction associated with female sexual arousal disorder. *J Womens Health Gend Based Med* 2002; 11 (4): 367-77
15. *Basson R.* Expand the concepts of the human sex response cycle. *J Sex Marital Ther* 2001; 27 (1): 33-44
16. *Bygdeman M, Swahn ML.* Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas* 1996 Apr; 23 (3): 259-63
17. *Caruso S, Intelisano G, Lupio L, et al.* Premenopausal women affected by sexual arousal disorder treated with sildenafil: a double-blind, crossover, placebo-controlled study. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108: 623-8
18. Cellegy Pharmaceuticals Inc [online]. Available from URL: <http://www.cellegy.com/home.html> [Accessed 2003 Apr 16]
19. *Clayton AH.* Female sexual dysfunction related to depression and antidepressant medications. *Curr Womens Health Rep* 2002 Jun; 2 (3): 182-7
20. *Crenshaw TL, Goldberg JP.* Dopaminergic drugs. In: *Crenshaw TL, Goldberg JP, editors. Sexual pharmacology.* New York: WW Norton & Company, 1996: 369-88
21. *Deliganis AV, Maravilla KR, Heiman JR, et al.* Female genitalia: dynamic MR imaging with use of MS-325: initial experiences evaluating female sexual response. *Radiology* 2002; 225 (3): 791-9
22. *Derogatis L, Rosen R, Leiblum S, et al.* The female sexual distress scale (FSDS): initial validation of a standardized scale for assessment of sexually related personal distress in women. *J Sex Marital Ther* 2002; 28 (4): 317-30

23. Foreman MM, Hall JL. Effects of D2-dopaminergic receptor stimulation on male rat sexual behavior. *J Neural Transm* 1987; 68: 153-70
24. Foreman MM. Disorders of sexual response: pioneering new pharmaceutical and therapeutic opportunities. *Expert Opin Investig Drugs* 1995; 4 (7): 621-36
25. Fourcroy J. Issues and priorities in the development of drug treatments for female sexual dysfunction. *Int J Impot Res* 1998; 10 Suppl. 2: S121-S3
26. Fourcroy JL. Androgens and desire pharmacology in women: syllabus and presentation. *First Annual Comprehensive Review of Sexual Medicine*; 2002 Apr 18-21; Vancouver
27. Frank E, Anderson C, Rubenstein D. Frequency of sexual dysfunction in normal couples. *N Engl J Med* 1978; 299: 111-5
28. Gitlin MJ, Sun R, Altshuler L, et al. Bupropion-sustained release as a treatment for SSRI-induced sexual side effects. *J Sex Marital Ther* 2002 Mar-Apr; 28 (2): 131-8
29. Gittelman M, Costabile RA, Peterson C, et al. In clinic evaluation of the safety and efficacy of topical alprostadil (PGE1) for the treatment of female sexual dysfunction [abstract 603]. *J Urol* 2002; 167 (4): 151
30. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: Sildenafil Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338 (20): 1397-404
31. Grumbach MM, Ducharme JR, Moloshok RE. On the fetal masculinization action of certain oral progestins. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 19: 1369-80
32. Heaton J. New classification system for erectile dysfunction therapies. *J Androl* 1998; 19 (4): 399-404
33. Heiman H. Presentation: psychophysiological measurement perspective. *First Annual Comprehensive Review of Sexual Medicine*; 2002 Apr 18-21; Vancouver
34. Heiman JR. Female sexual response patterns: interactions of physiological, affective, and contextual cues. *Arch Gen Psychiatry* 1980 Nov 11; 37: 1311-6
35. Islam A, Mitchell JT, Rosen R, et al. Topical alprostadil in the treatment of female sexual arousal disorder: a pilot study. *J Sex Marital Ther* 2001; 27: 541-9
36. Ito T, Trant AS, Polan ML. A double-blind placebo-controlled study of ArginMax, a nutritional supplement for enhancement of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2001; 27 (5): 541-9
37. Jensvold MF, Plaut VC, Rajansky N, et al. Sexual side effects of psychotropic drugs in women and men. In: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA, editors. *Psychopharmacology and women*. Washington, DC: American Psychiatric Press Inc, 1996: 323-68
38. Kaplan SA, Reis RB, Kohn JJ, et al. Safety and efficacy of sildenafil in postmenopausal women with sexual dysfunction. *Urology* 1999; 53: 481-6
39. Kingsberg SA. The impact of aging on sexual function in women and their partners. *Arch Sex Behav* 2002; 31 (5): 431-7
40. Kirk JM, Perry LA, Shand WS, et al. Female pseudohermaphroditism due to a maternal adrenocortical tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1280-4
41. Krane R, Brock G, Eardley I, et al. Committee 8 oral non-endocrine treatment. In: Jardin A, Wagner G, Khoury S, et al., editors. *Erectile dysfunction*. Plymouth: Plymbridge Distributors Ltd, 2000: 730
42. Laan E, Everaerd W. Physiological measures of vaginal vasocongestion. *Int J Impot Res* 1998 May; 10 Suppl. 2: S107-10
43. Laan E, van Lunsen RHW, Everaerd W, et al. The enhancement of vaginal vasocongestion by sildenafil in healthy premenopausal women. *J Womens Health Gend Based Med* 2002; 11 (4): 357-66
44. Laumann E, Michael R, Michaels S, et al. *The social organization of sexuality*. Chicago (IL): University of Chicago Press, 1994
45. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States; prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281 (6): 537-44
46. Mazer NA. Testosterone deficiency in women: etiologies, diagnosis, and emerging treatments. *Int J Fertil* 2002; 47 (2): 77-86
47. Meston CM, Worcel M. The effects of yohimbine plus L-arginine glutamate on sexual arousal in postmenopausal women with sexual arousal disorder. *Arch Sex Behav* 2002; 31 (4): 323-32
48. Miller KK. Androgen deficiency in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2395-401
49. Moore KL, Persaud T. *The developing human*. 6th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders, 1998: 563
50. NexMed (USA), Inc. [online]. Available from URL: <http://www.nexmed.com/press/news118.htm> [Accessed 2003 May 29]
51. Novavax, Inc. [online]. Available from URL: <http://www.novavax.com/womens.html> [Accessed 2003 May 29]
52. Noven Pharmaceuticals, Inc. [online]. Available from URL: <http://www.noven.com/research.htm> [Accessed 2003 May 29]
53. O'Sullivan JD, Hughes AJ. Apomorphine-induced penile erections in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13 (3): 536-9
54. Organization of medical consultations. ICUD – NGO in official relationship with the World Health Organization, International Society of Urology, and International Society for Sexual and Impotence Research [online]. Available from URL: www.congress-urology.org [Accessed 2003 Apr 16]
55. Palatin Technologies [online]. Available from URL: www.palatin.com [Accessed 2003 April 16]
56. Phillips E, Bauman C. Safety surveillance of esterified estrogens-methyltestosterone (estrates and estrates HS) replacement therapy in the United States. *Clin Ther* 1997; 19 (5): 1070-84
57. Physicians Desk Reference (PDR). 57th ed. Montvale (NJ): Thomson PDR, 2003
58. Quirk F, Heiman J, Rosen R, et al. Development of a sexual function questionnaire for clinical trials of female sexual dysfunction. *J Womens Health Gend Based Med* 2002 Apr; 11 (3): 277-89
59. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The female sexual function index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000; 26: 191-208
60. Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 67-85
61. Rosen RC, Phillips NA, Gendrano NC. Oral phentolamine and female sexual arousal disorder: a pilot study. *J Sex Marital Ther* 1999; 25: 137-44
62. Rosen RC. Assessment of female sexual dysfunction: review of validated methods. *Fertil Steril* 2002; 77 Suppl. 5: S89-93
63. Rubio-Aurioles E, Lopez M, Lipezker M, et al. Phentolamine mesylate in postmenopausal women with female sexual arousal disorder: a psychophysiological study. *J Sex Marital Ther* 2002; 28 Suppl. 1: 205-15
64. Rubio-Aurioles E, Rampazzo C, Hurley D, et al. Combination therapy for female arousal disorder: a clinical trial to evaluate the efficacy of a combination of phentolamine mesylate and apomorphine in the subjective response to video sexual stimulation [abstract]. *Female Sexual Function Forum*; 2001 Oct 25-28; Boston (MA), 84
65. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 2000; 343 (10): 682-8
66. Simons J, Carey MP. Prevalence of sexual dysfunctions: results from a decade of research. *Arch Sex Behav* 2001; 30 (2): 177-219
67. Sipski ML, Rosen RC, Alexander CJ, et al. Sildenafil effects on sexual and cardiovascular responses in women with spinal cord injuries. *Urology* 2000; 55: 812-5
68. The National Council on Aging [online]. Available from URL: <http://www.ncoa.org/content.cfm?sectionID=105&detail=128> [Accessed 2003 Apr 16]
69. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Female sexual dysfunction: clinical development of drug products for treatment [online]. Available from URL: <http://www.fda.gov/cder/guidance/3312dft.htm> [Accessed Apr 16]
70. Wessells H, Fuclarelli K, Hansen J, et al. Synthetic melanotropic peptide initiates erections in men with psychogenic erectile dysfunction: double-blind, placebo controlled crossover study. *J Urol* 1998; 160 (2): 389-93
71. Wessells H, Gralnek D, Dorr R, et al. Effect of an alpha-melanocyte stimulating hormone analog on penile erection and sexual desire in men with organic erectile dysfunction. *Urology* 2000; 56 (4): 641-6
72. Women's Health Initiative Clinical Trial Writing Group. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288 (3): 321-33
73. Padma-Nailutn H et al. Efficacy and safety of topical alprostadil cream for the treatment of female sexual arousal disorder (FSAD) a double-blind, multicenter, randomized, and placebo-controlled clinical trial. *J Sex Marital Ther* 2001; 27 (5): 329-44, 2003.
74. NexMed to initiate 400 Femrox? clinical study in China for female sexual arousal disorder (FSAD) [press release]. PR Newswire via NewEdge: 1 p, 3 Mar 2004.
75. Pacher P, Mabley J.C., Liaudet L., Evgenov O.V., Southan Cr.J., Abdelkarim G.E., Szabo C., Salzman A.L., Topical administration of novel nitric oxide donor, linear polyethylenimine-nitric oxide/nucleophile adduct (DSI), selectively increases vaginal blood flow in anesthetized rats. *Int J Impotence Res* 15 (6) 461- 4, Dec 2003.

Достижения в лечении множественной миеломы

Ю.Б.Белоусов

Кафедра клинической фармакологии РГМУ

Хотя множественная миелома (ММ) остается смертельным заболеванием, за последние 4 десятилетия перспективы для вновь диагностированных больных значительно улучшились за счет прогресса лечения, поддерживающей терапии и понимания механизмов развития этого заболевания. Среди новых появившихся препаратов можно отметить второе пришествие талидомида, который оказался ценным средством лечения ММ. По крайней мере, часть эффектов талидомида может быть связана с его анти-ангиогенными свойствами, но еще многое предстоит узнать о механизмах действия этого препарата и об оптимальных схемах его применения. С появлением все более активных бисфосфонатов появилась возможность ослабить болезненные костные осложнения ММ, которые являются одними из наиболее тяжелых симптомов этого заболевания. Профилактическое применение бисфосфонатов последнего поколения - памидроновой и золедроновой кислот - статистически достоверно ослабляет костные симптомы ММ. Наверное, эти препараты действуют путем угнетения функций остеокластов. Прогресс методов цитогенетики позволил установить, что почти все больные ММ имеют хромосомные аномалии, некоторые из которых, по-видимому, имеют большую или меньшую прогностическую значимость. В частности, мутации в 13 хромосоме сопровождаются исключительно плохим прогнозом. Эти данные служат основой для улучшения знаний о патогенезе ММ и для поиска новых мишеней для терапевтического воздействия.

В проведенном во Франции рандомизированном исследовании было показано повышение частоты ремиссий и улучшение общей и бессимптомной выживаемости больных после пересадки стволовых клеток, и с тех пор эта методика является стандартным средством лечения большинства больных ММ. К сожалению, практически у всех больных после аутологичной трансплантации стволовых клеток рано или поздно развивается рецидив, что стимулирует дальнейшие исследования методов лечения, в частности, метода парной трансплантации, отбора CD34⁺-клеток и модификации схем кондиционирования больных для улучшения результатов лечения. Аллогенная трансплантация костного мозга (КМ), по-видимому, увеличивает вероятность излечения ММ, но одновременно она сопровождается очень высокой смертностью больных. Однако этот метод переживает второе рождение с появлением менее токсичных, немиелосупрессивных методов трансплантации; в одном исследовании комбинация первоначальной обычной пересадки аутологичного КМ и последующей аллогенной трансплантации КМ обеспечивала краткосрочную выживаемость больных 81%. Иммунотерапия с применением дендритных клеток сейчас представляется подходящим способом усиления собственного или приобретенного иммунитета для лечения минимального остаточного заболевания после аутологичной трансплантации КМ. К сожалению, возможность излечения ММ остается призрачной, но улучшение методов ее лечения может значительно улучшить выживаемость больных.

До появления в 1962 г. мелфалана прогноз для больных множественной миеломой (ММ) был исключительно плохим; медиана срока выживания после появления симптомов составляла 17 месяцев, и смертность достигала 100% [1]. Хотя мелфалан обеспечивал только умеренное улучшение выживаемости, это было прорывом в лечении заболевания, прогноз которого иначе был совсем плохим. Следующие 2 десятилетия являлись временем активных клинических исследований все увеличивавшегося количества химиопрепаратов и их комбинаций. Среди них наибольшее значение приобрела схема VAD (винкристин, доксорубин, дексаметазон) благодаря тому, что высокая доза кортикостероида в сочетании с винкристином и доксорубином позволяла преодолевать резистентность к алкилирующим цитостатикам, характерную для резистентной ММ. Почти 20 лет схема VAD оставалась стандартной схемой лечения ММ. Однако, несмотря на повышение частоты клинического эффекта, ни одна из схем химиотерапии, испытывавшихся за эти 30 лет, не увеличивала выживаемости больных.

В начале 1980-х гг. в качестве новых способов лечения ММ были внедрены аллогенная и, позже, аутологичная пересадка костного мозга (КМ). Высокодозовая химиотерапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых клеток (СК) впервые обеспечила статистически достоверное увеличение общей выживаемости больных и сейчас многими рассматривается как стандартная схема лечения для большинства вновь-диагностированных больных ММ. Кроме того,

развитие и совершенствование методов трансплантации еще больше улучшает результаты этой терапии.

В последнее десятилетие были получены новые удивительные данные о патогенезе ММ на молекулярном уровне. В сочетании с появлением новых препаратов, это позволило достичь значительного прогресса в разработке методов лечения ММ, что, вероятно, приведет к еще более сильному изменению принятых методов лечения. В данном обзоре приводится подробная информация о некоторых наиболее новых многообещающих разработках, но он не может рассматриваться как основанные на научных данных рекомендации.

Талидомид. Несмотря на то, что в 1960-х г.г. применение талидомида было во всем мире запрещено из-за тератогенного действия этого препарата, изучение его иммунологических свойств продолжалось, и недавно он был вновь разрешен в США для лечения узловой эритематозной проказы. Публикация в 1994 г. двух работ об эффектах талидомида совпала с появлением данных о значении угнетения ангиогенеза для торможения роста опухолей и стимулировала изучение возможности применения талидомида при ММ [2]. Оказалось, что усиление васкуляризации КМ при ММ коррелировало не только с активностью заболевания, но также являлось независимым фактором плохого прогноза выживаемости больных [3]. Одновременно было обнаружено, что талидомид угнетает ангиогенез [4].

Впоследствии *Barlogie с соавт.* [5] провели клиническое исследование для оценки эффектов применения талидомида при резистентной ММ. В этом исследовании 84 больных, ранее получавших многочисленные курсы лечения, перорально принимали талидомид. Начальная доза препарата составляла 200 мг/сут, и затем каждые 2 недели дозу увеличивали на 200 мг/сут до максимальной 800 мг/сут. Медиана срока лечения составила 80 дней. В первые 2 месяца лечения у 32% больных отмечено снижение уровня парапротеина по крайней мере на 25% [5]. В расширении этого исследования снижение уровня парапротеина было обнаружено у 37% из 169 больных, а у 2 больных отмечена полная ремиссия [6]. В этой группе высокого риска достигнута впечатляющая 2-летняя общая выживаемость 48% и бессимптомная выживаемость 20% [6]. Эти многообещающие результаты впоследствии были подтверждены в других исследованиях, где частота

клинического эффекта у больных с рецидивирующей ММ составляла 25-45% [7, 8].

При комбинации талидомида с дексаметазоном и/или химиотерапией наблюдалась тенденция к увеличению частоты клинического эффекта (табл. 1) [9]. Используя талидомид в первой линии терапии, *Rajkumar с соавт.* [10] и *Weber с соавт.* [11] достигли частоты клинического эффекта у ранее не леченных больных ММ соответственно 38 и 36%. Однако комбинация талидомида с дексаметазоном позволила увеличить этот показатель у этой категории больных до 64% [12] и даже до 72% [11].

Хотя анти-ангиогенное действие талидомида хорошо известно, точный механизм действия препарата при ММ изучен недостаточно. Не исключено, что талидомид может влиять на адгезию опухолевых клеток к стромальным клеткам КМ [13], может угнетать секрецию или активность цитокинов [14], оказывать прямое цитотоксическое действие на клетки ММ [15], либо оказывать иммуномодулирующее действие, приводящее к пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов [16].

Остаются без ответа также вопросы об оптимальном способе и схеме применения талидомида при ММ. Эффекты были зарегистрированы даже при дозах 50 мг/сут [17], хотя обычно рекомендуется начинать лечение с дозы 200 мг/сут и при хорошей переносимости увеличивать ее до максимальной дозы 800 мг/сут [18]. Испытывались и более высокие дозы, но наличие дозовой зависимости эффекта не установлено. Кроме того, неизвестна оптимальная длительность лечения. Большинство исследователей обычно проводят лечение до прогрессирования заболевания, но, принимая во внимание отсутствие данных о долгосрочной токсичности талидомида, эта тактика вызывает вопросы в том случае, если препарат используется в первой линии терапии ранее не леченных больных. Было высказано предположение о возможности применения талидомида для поддерживающей терапии после пересадки СК, но данных об этом еще нет [9]. Для получения ответов на эти вопросы необходимы хорошо спланированные клинические исследования.

Побочные эффекты талидомида иногда ограничивают возможности его применения, но, они, по-видимому, в некоторой степени зависят от дозы препарата. В дополнение к хорошо известному тератогенному

Таблица 1

Резюме исследований талидомида при множественной миеломе

Тип ММ	Схема лечения	Кол-во больных	% больных со снижением уровня парапротеина >50%	% больных со снижением уровня парапротеина >75%
Резистентная ММ	Только талидомид	392	36	17
	Талидомид + ДМ	122	52	Данных нет
	Талидомид + ДМ + х/т	197	62	35
Нелеченная ММ	Только талидомид	68	51	Данных нет

Примечание. ДМ - дексаметазон; ММ - множественная миелома; х/т - химиотерапия.

Таблица 2

Типы бисфосфонатов

Простые алифатические боковые цепочки	Азот-содержащие алифатические боковые цепочки	Гетероциклические боковые цепочки
Этидроновая кислота	Памидроновая кислота	Золедроновая кислота
Клодроновая кислота	Адендроновая кислота	Ризедроновая кислота
	Ибандроновая кислота	Минодроновая кислота

действию, талидомид обычно оказывает седативное действие и вызывает запор. Одним из наиболее серьезных побочных эффектов является периферическая нейропатия, которая обычно ослабляется после отмены препарата, но у некоторых больных может переходить в хроническую форму [19]. Не так уж редко наблюдаются кожные высыпания, которые обычно бывают слабыми и проходят после отмены препарата; однако также описаны и тяжелые случаи, включая токсический некроз эпидермиса [20]. При применении талидомида зарегистрированы случаи тромбоза глубоких вен, особенно при комбинации этого препарата с антрациклинами, а также целый ряд менее распространенных неблагоприятных явлений, в том числе отек, нейтропения, брадикардия и гипотония [21]. Кроме того, талидомид абсолютно противопоказан при беременности.

Бисфосфонаты. Одним из наиболее тяжелых осложнений ММ является поражение костей в виде переломов или болезненных очагов лизиса. Лечение этих осложнений обычно включает применение анальгетиков и/или облучение, а профилактика чаще всего бывает неэффективна. В момент установления диагноза те или иные поражения костей обнаруживаются почти у 65% больных ММ, и по мере прогрессирования заболевания поражения костей появляются практически у всех больных [22]. Учитывая высокую частоту поражения костей при ММ, внедрение бисфосфонатов определенно стало важным прорывом в лечении ММ.

Бисфосфонаты представляют собой синтетические аналоги природных веществ, содержащих пирофосфат. Почти 30 лет назад было обнаружено, что эти препараты тормозят рассасывание костей путем угнетения активности остеокластов [23]. Хотя первые бисфосфонаты, например, этидроновая кислота, клинически были не очень эффективны, внедрение в них азотсодержащих боковых цепочек позволило получить значительно более активные бисфосфонаты, в том числе памидроновую и золедроновую кислоты. Разные типы бисфосфонатов перечислены в табл. 2. Механизм действия препаратов на остеокласты был в последнее время подробно изучен, и обнаружены несколько путей воздействия, в частности, торможение созревания остеокластов и угнетение активности зрелых остеокластов [24, 25]. Также было показано торможение синтеза цитокинов и ослабление адгезии опухолевых клеток к матриксу костей [26, 27]. На молекулярном уровне азотсодержащие бисфосфонаты включают в цикл мевалоната, что блокирует посттрансляционную модификацию (пренилирование) мелких гуанозин-5-трифосфонат (ГТФ)-связывающих белков, например, белка Ras, необходимых для метаболизма остеокластов [28, 29]. В частности, имеются сведения о торможении активности фермента фарнезил-пирофосфат-синтазы [30].

Применение бисфосфонатов стало стандартным способом лечения нарушений, вызываемых опухолью.

Имеются данные о положительном действии бисфосфонатов для предупреждения гиперкальциемии и улучшения репарации костных деструкций. Причем новое поколение этих препаратов обладает еще более высокой эффективностью и скоростью снижения повышенного уровня кальция [31]. К наиболее активным бисфосфонатам относятся *Аредиа* (памидронат) и, особенно, бисфосфонат третьего поколения - *Зомета* (золедроновая кислота), причем активность *Зометы* более чем в 800 раз превосходит активность *Аредии* (*in vivo*). Многочисленные клинические исследования бисфосфонатов при ММ показали, что наилучший эффект достигается при внутривенном использовании препаратов. Быстрая ликвидация гиперкальциемии, предупреждение остеолита и остеопороза, значительное уменьшение болевого синдрома связывают с блокадой остеокластов. Недавно было доказано, что как *Аредиа*, так и *Зомета* блокируют синтез ИЛ-6 и ИЛ-1β и активируют апоптоз миеломных клеток, т.е. обладают противоопухолевой активностью [31,117]. *Аредиа* и *Зомета* сегодня с успехом применяются при «тлеющей миеломе» и являются основными препаратами стадии поддержания терапевтического плато. Оптимальные дозы *Аредии* составляют 90-120 мг в/в капельно за 2 часа. Бисфосфонат третьего поколения *Зомета* более удобен в применении, поскольку вводится в течение 15 минут в дозе 4 мг один раз в месяц. По данным группы по изучению *Аредии* при миеломе, ежемесячное внутривенное введение памидроновой кислоты больным ММ, имеющим по крайней мере 1 очаг литического поражения костей, через 21 месяц лечения значительно снижало частоту костных обострений, определяемую как частота патологических переломов, необходимости облучения или операции на костях, либо компрессии спинного мозга [32, 33]. Токсичность бисфосфонатов была минимальной; чаще всего (и то в редких случаях) отмечались аллергические реакции, гипокальцемия, увеит и обратимое повышение уровня креатинина. Описано регулярное проведение лечения в течение 6 лет при сохранении благоприятного эффекта и отсутствии изменения биохимических показателей [34]. Применение большинства пероральных бисфосфонатов, за исключением клодроновой кислоты, ограничивается их ограниченной биодоступностью. Американская группа экспертов ASCO по приме-

Таблица 3

Цитогенетические нарушения, имеющие прогностическую значимость при ММ

Транслокации 14q32 t(11;14) t(4;14) t(14;16)
Мутации 13 хромосомы Моносомия Делеция Транслокация 13q Делеция 17p Делеция 22q

нию бисфосфонатов рекомендует использование только препаратов для внутривенного введения - памидроната или золедроновой кислоты, поскольку в международных многоцентровых клинических исследованиях, посвященных изучению этих препаратов при ММ, в качестве основного критерия ответа выступал период времени до развития первого скелетного осложнения и оценка костных поражений была более полной в работах, исследовавших данные препараты [118].

Цитогенетика. В течение многих лет, ложно предполагалось, что при ММ хромосомные аномалии бывают редко и имеют небольшое значение. Это предположение основывалось на исследовании небольшого количества делящихся плазматических клеток относительно простыми цитогенетическими методами. Действительно, еще недавно доминировало мнение о том, что у большинства больных ММ клетки имеют нормальную метафазу [35]. Однако еще в начале 1980-х гг. обычные методы цитогенетики показывали наличие различных качественных и количественных изменений хромосом злокачественных плазматических клеток [36]. Кроме того, частота и количество этих хромосомных аномалий коррелировали с агрессивностью заболевания [36]. Эти данные вызывали сомнения из-за того, что наблюдавшиеся изменения могли быть вызваны алкилирующими препаратами, которые ранее получали больные, участвовавшие в этих исследованиях.

Аналогично тому, что больные ММ могут иметь разные симптомы и прогноз, сейчас общепризнанно, что больные могут иметь широкий спектр хромосомных нарушений. Примерно у 50% обследованных больных обычными цитогенетическими методами обнаруживается аномальный кариотип, который в большинстве случаев представлен гипердиплоидией, но также включает и некоторые хромосомные мутации [37]. Некоторые примеры таких мутаций представлены в табл. 3. С появлением метода флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) было обнаружено, что хромосомные аномалии имеют, по крайней мере, 90% больных ММ, и некоторые из этих аномалий выявляются довольно часто и прямо влияют на прогноз заболевания [38, 39]. Эти данные послужили основой для дальнейшего улучшения понимания молекулярных механизмов развития ММ и разработки новых средств, направленных на увеличение частоты клинического эффекта и выживаемости больных.

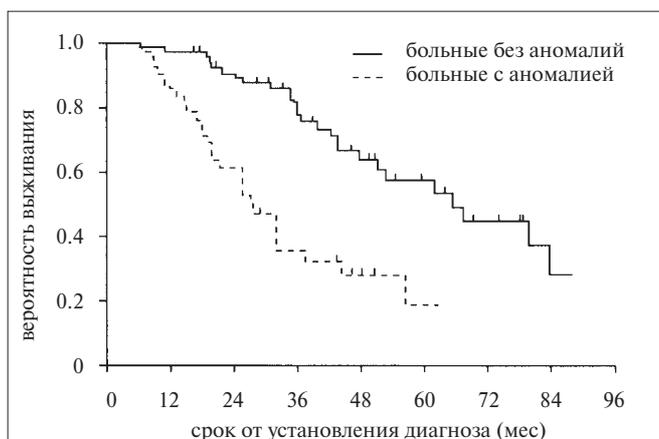
Группа исследователей из Арканзаса обнаружила сильную корреляцию между наличием аномалии 13 хромосомы (выявляемой обычным цитогенетическими методами) и плохим прогнозом заболевания [39]. Это наблюдение было подтверждено другими авторами, использовавшими как обычные цитогенетические методы, так и метод FISH [40, 44, 45]. Аномалия 13 хромосомы имеется примерно у 45% обследованных больных и в 85% случаев представляет собой моносомию, а в 15% случаев - интерстициальную делецию ло-

куса 13q14 [46]. По данным *Facon с соавт.* [45], медиана срока выживания больных, не имеющих аномалий 13 хромосомы, составляет 65,1 месяца, а больных, имеющих такую аномалию - всего 26,7 месяца ($p < 0,0001$) (рис. 1).

Еще чаще встречаются структурные изменения, затрагивающие локус 14q32. Методом FISH они обнаруживаются у 65-71% больных и в 100% клеточных линий [41, 42-47]. Эта транслокация может происходить с участием разных хромосом-партнеров, чаще всего это локусы 11q13 CCND1, 4p16 FGFR3/MMSET и 16q23 c-maf [48]. Хотя эти транслокации не приводят к образованию гибридного белка, как в случае t(9;22), они приводят к появлению онкогенов в юкта-положении к промоторному локусу 14q32. Также обнаружены и другие нарушения структуры хромосом, в том числе хромосом 1 (1p или 1q), 16 [t(1;16)] и 17 (17q или 17p), но эти нарушения изучены недостаточно [38, 43]. Кроме того, происходят количественные изменения,

Рис. 1

Общая выживаемость больных ММ, имеющих и не имеющих аномалий 13 хромосомы



Доля умерших больных с аномалией 13 хромосомы составила 64,2% (27 из 42), а больных без такой аномалии - 38,3% (26 из 68). Медиана общего срока выживания больных этих групп составила соотв. 26,7 + 4,1 мес. и 65,1 + 9,8 мес. ($p < 0,0001$) (воспроизведено из работы *Факона с соавт.* [45]).

особенно на поздних стадиях заболевания. Так же, как и при других В-клеточных опухолях, эти изменения могут обуславливать плохой прогноз, в то время, как структурные изменения могут служить пусковыми факторами развития опухоли. Появление новых цитогенетических методов, дающих более подробную информацию, например, методов многоцветного спек-

трального кариотипирования и сравнительной гибридизации генома, позволит получить в будущем дополнительную информацию.

Новые препараты. Другие разрабатываемые в настоящее время препараты не достигли такого успеха, чтобы стать новыми стандартными средствами лечения, но они выглядят весьма многообещающе. Самый

Таблица 4

Эффект аутологичной трансплантации костного мозга или стволовых клеток больным с вновь-диагностированной множественной миеломой

Исследование	Схема исследования	Лечение	Кол-во больных	Медиана возраста больных	Медиана срока наблюдения, мес.	ПКЭ,%	Медиана ОСВ, мес.	Медиана срока БВ, мес.	Общая выживаемость, %	БВ, %	СРЛ, %
IFM90 (Attal et al.) [57]	Рандомизированное	ВДТ	100	57	41	22	н.у.	27	52	28	2,7 н.у.
		СТ	100	58	37	5	37,4	18	12 (5 лет)	10 (5 лет)	
IFM94 (Attal et al.) [51, 58, 69]	Рандомизированное, одиночная и парная ТКМ и ТПСК	оТКМ	798	н.у.	60	43*	н.у.	н.у.	35	19	н.у.
		оТПСК	88	н.у.	60	50	н.у.	н.у.	40	20	н.у.
		пТКМ	85	н.у.	60	50	н.у.	н.у.	43	27	н.у.
		пТПСК	92	н.у.	60	61	н.у.	н.у.	60 (5 лет)	35 (5 лет)	н.у.
Ferland et al. [59]	Рандомизированное, срок трансплантации	Ранняя ТКМ	91	48	58	19	64	39	н.у.	н.у.	10
		Поздняя ТКМ	94	47	58	5**	64	13	н.у.	н.у.	14
Majolino et al. [60]	Ретроспективный анализ	ТПСК	290	52	23	40	67,2	26,4	47 (6 лет)	28 (6 лет)	3
Tribalto et al. [61]	Первая линия терапии	ТПСК	52	49	55	31	57	21	48 (6 лет)	24 (6 лет)	4
Blade et al. [62]	Ретроспективный анализ первой линии терапии	ВДТ	31	53	н.у.	39	62	43	н.у.	н.у.	0
		СТ	33	58	н.у.	6	38	21	н.у.	н.у.	0
Lenhoff et al. [63]	Ретроспективный анализ	ТПСК	274	51	32	41	н.у.	32	н.у.	45 (3 года)	4
Narousseau et al. [70]	II фаза	ТПСК	133	52	35	37	46	33	43 (5 лет)	35 (4 года)	4
Barlogie et al. [71]	Планируемая парная трансплантация	ТПСК	231	51	31	41	68	43	58 (5 лет)	42 (5 лет)	7
Cunningham et al. [72]	II фаза	ТКМ	53	52	31	40	н.д.	23	63 (54 мес)	30 (3 года)	2

Примечание. * - ПКЭ + очень хороший частичный эффект; ** - только для первичной терапии. БВ - бессимптомная выживаемость; ВДТ - высокодозовая терапия; ОСВ - общий срок выживания; оТКМ - одиночная ТКМ; оТПСК - одиночная ТПСК; пТКМ - парная ТКМ; пТПСК - парная ТПСК; СВЛ - смертность, вызванная лечением; СТ - стандартная терапия; ПЭ - полный клинический эффект; ТКМ - трансплантация костного мозга; ТПСК - трансплантация периферических стволовых клеток; н.д. - не достигнуто; н.у. - не указано.

привлекательный из них - ингибитор протеасомы *бортезомиб* (PS-341) - сейчас проходит II фазу клинических испытаний для лечения рецидивирующей/резистентной ММ. Больные в течение недели 2 раза получали бортезомиб, затем следовала неделя отдыха, и таких циклов было максимум 8. В первой группе из 78 больных достигнута частота клинического эффекта по критерию *Блейда* 32%, в том числе в 9% случаев наблюдалась полная ремиссия. При сроке наблюдения 10,2 месяца медиана общего срока выживания не достигнута [49].

Аналоги талидомида, обладающие свойствами иммуномодуляторов, активны против клеток миеломы и могут вызывать меньше неблагоприятных явлений. Один из таких препаратов, *СС-5013*, в I фазе клинических исследований применялся у 27 больных с рецидивирующей/резистентной ММ в дозах до 50 мг/сут перорально. Через 28 дней лечения дозолимитирующей токсичности не выявлено, хотя у всех больных, получавших препарат в дозе 50 мг/сут, наблюдалась миелосупрессия III степени. У 71% больного, доступного для анализа, уровень парапротеина был снижен на $\geq 25\%$, а у 79% отмечена стабилизация заболевания или клиническое улучшение [50]. Примечательно отсутствие случаев нейропатии, запора или сонливости. Во II фазе клинических испытаний *СС-5103* применялся у больных с резистентной ММ в дозе 30 мг/сут в течение 3 недель с последующей 1 неделей отдыха. Предварительный анализ результатов лечения первых 19 больных показал снижение уровня парапротеина на 25% у более 33% больных [51].

Триоксид мышьяка, который сейчас признан как средство лечения острого промиелоцитарного лейкоза, также активен при ММ. Этот препарат имеет несколько механизмов действия, в том числе индукция апоптоза [52], антиангиогенез [52], и иммунные механизмы [53]. В трех небольших исследованиях, проведенных в рамках II фазы клинических испытаний триоксида мышьяка у больных с поздними стадиями рецидивирующей/резистентной ММ, частота клинического эффекта составила 23-40% [54-56]. В настоящее время в рамках II фазы клинических испытаний проводится исследование возможного синергического действия триоксида мышьяка и дексаметазона. Наверное, самым важным аспектом является то, что эти новые препараты действуют по принципу направленной терапии, а не по исторически сложившемуся принципу цитотоксической терапии ММ и других опухолей.

Пересадка костного мозга. Исторически, пересадку КМ резервировали в основном для молодых больных с ММ, которым можно было проводить агрессивную терапию, направленную на улучшение долгосрочной бессимптомной выживаемости. В нескольких исследованиях, в которых проводилась аутологичная трансплантация КМ после высокодозовой химио/радиотерапии, получен эффект, который можно расценивать как улучшение бессимптомной выживаемости по срав-

нению с историческим контролем, получавшим только стандартную терапию, но эти исследования были подвержены влиянию систематической ошибки отбора больных, и их результаты нельзя распространить на всех больных.

В 1997 г. Французская группа по изучению миеломы (IFM) опубликовала убедительные результаты исследования IFM90, в котором участвовали больные, получавшие стандартную индукционную терапию путем чередования схем VMCP (винкристин, мелфалан, циклофосфан, преднизон) и BVAP (винкристин, кармустин, доксорубин, преднизон) в течение 4-6 циклов [57]. После этого больные были рандомизированы в группы, которые либо подвергались трансплантации КМ с введением мелфалана 140 мг/м² и облучением всего тела (ОВТ), либо продолжали получать стандартную химиотерапию до общего количества циклов - 9. Все больные получали поддерживающую терапию интерфероном. У больных, подвергавшихся трансплантации КМ, частота клинического эффекта и выживаемость были значительно выше: полный или очень хороший частичный клинический эффект достигнут у 38% больных, получавших высокодозовую терапию, и у 14% больных, получавших стандартную терапию. 5-летняя общая выживаемость больных этих групп составила соотв. 52 и 12%, а бессимптомная выживаемость - соотв. 28 и 19% ($p < 0,05$ в обоих случаях). Недавно проведенный дополнительный анализ результатов этого исследования, продленного до срока наблюдения 7 лет, показал, что преимущество высокодозовой терапии сохраняется. Среди больных, получавших высокодозовую и стандартную терапию, общая выживаемость составила соотв. 43 и 23%, а бессимптомная выживаемость - соотв. 16 и 8% [58]. К сожалению, одна высокодозовая терапия приводит к излечиванию очень небольшого количества больных, поскольку выживаемость больных продолжает снижаться, и почти у всех больных появляется рецидив.

Аутологичная трансплантация. Ключевое исследование *Attal с соавт.* [57] подтвердило данные о том, что высокодозовая терапия улучшает общую и бессимптомную выживаемость по сравнению со стандартной терапией [59-63]. Основываясь на этом, раннее проведение аутологичной трансплантации КМ после индукционной терапии стало стандартной схемой лечения большинства больных моложе 70 лет (см. табл. 4) [64]. Помимо вновь-диагностированных больных, высокодозовая терапия также может иметь преимущества у больных с резистентной/рецидивирующей ММ [65, 66], больных с почечной недостаточностью [67] и больных старше 70 лет [78] (см. табл. 5). Однако, поскольку у большинства больных рано или поздно развивается рецидив, то продолжают усилия по разработке способов лечения, направленных на увеличение частоты клинического эффекта, ослабление связанной с трансплантацией токсичности и удлинение срока ремиссии после пересадки аутологичного КМ.

Эффект аутологичной трансплантации костного мозга в отдельных группах больных ММ

Исследование	Схема исследования	Количество больных	ПКЭ, %	Медиана ОСВ, мес.	Медиана срока БВ, мес.	Общая выживаемость, %	БВ, %	СВЛ, %
Vesole et al. [65]	Резистентная ММ	66	27	19	11	31 (3 года)	25 (3 года)	9
Rajkumar et al. [66]	Лечение вне рецидива	30	39	21	13	н.у.	н.у.	9
	Лечение в рецидиве	33	30	12	7	н.у.	н.у.	н.у.
	Первичная резистентная ММ	12	17	30	26	н.у.	н.у.	н.у.
Lahuerta et al. [73]	Мелфалан 200 мг/м ²	315	43	45	22	37	16	6,1
	Мелфалан /ОВТ	127	31	37	20	43	21	6,1
	Бифульфан/мелфалан	121	49	64	32	47 (5 лет)	16 (5 лет)	6,8
Badros et al. [68]	Больные старше 70 лет*	70	20	24	15	31 (3 года)	20 (3 года)	7
Badros et al. [67]	Больные с почечной недостаточностью*	81	26	>52	23	55 (3 года)	48 (3 года)	6
Shimoni et al. [74]	Схема ТВС	120	26	38	17	29 (5 лет)	12 (5 лет)	13
Bjork-strand et al. [75]*	Аллогенная ТКМ	189	48	18	11	н.у.	н.у.	41
	Аутологичная ТПСК	189	40	34	20	н.у.	н.у.	13

Примечание. * - вновь диагностированные + ранее леченные. БВ - бессимптомная выживаемость; ОВТ - облучение всего тела; ОСВ - общий срок выживания; ПКЭ - полный клинический эффект; СВЛ - смертность, вызванная лечением; ТВС - титотена, бисульфат, цитоксан; ТКМ - трансплантация костного мозга; ТПСК - трансплантация периферических стволовых клеток; н.у. - не указано.

Один такой подход, направленный на увеличение частоты полного клинического эффекта, ремиссии и выживаемости больных после аутологичной трансплантации КМ, представляет собой программу парной аутологичной трансплантации, разработанной Barlogie с соавт. в Центре по лечению миеломы штата Арканзас (США) [76]. В недавно опубликованной им серии исследований, в которых участвовали более 1000 больных, последовательная парная трансплантация КМ увеличивала частоту полного клинического эффекта с 24% после первой трансплантации до 43% после второй трансплантации [77]. Это повышение частоты полного клинического эффекта важно само по себе, поскольку во многих исследованиях, в том числе в исследовании IFM90, обнаружено значительное улучшение общей и бессимптомной выживаемости больных, имевших полный клинический эффект. Это служит аргументом в пользу применения схем лечения, направленных на повышение частоты полного клинического эффекта у больных ММ, подвергающихся аутологичной трансплантации КМ.

Для дальнейшего изучения эффективности парной трансплантации IFM провела рандомизированное исследование влияния одиночной и парной трансплантации на общую и бессимптомную выживаемость больных [78]. Предварительный анализ результатов этого исследования не выявил преимуществ парной трансплантации перед одиночной, однако последующий анализ показал лучшую выживаемость больных, подвергавшихся парной трансплантации. Среди больных, получавших трансплантат СК, 5-летняя бессимптомная выживаемость после одиночной и парной трансплантации составила соотв. 20 и 35%, а общая

выживаемость - соотв. 40 и 60% [78]. Важно отметить, что в течение первых 3-х лет кривые выживаемости шли одинаково.

Недавно проведенный дополнительный анализ результатов продления этого исследования до срока наблюдения 7 лет подтвердил значительное преимущество выживаемости больных, подвергавшихся парной трансплантации. При этом сроке наблюдения общая выживаемость больных, подвергавшихся одиночной и парной трансплантации, составила соотв. 42 и 21%. В группе больных, подвергавшихся парной трансплантации, также была лучше бессимптомная выживаемость [51]. Остается неясным, следует ли рутинно проводить парную трансплантацию всем больным. В этом исследовании больные, подвергавшиеся одиночной трансплантации, имели худшую общую выживаемость по сравнению с исследованием IFM90. Анализ результатов лечения в отдельных подгруппах больных не выявил преимуществ парной трансплантации перед одиночной, если после первой пересадки больной имел полный или очень хороший частичный клинический эффект (последний определяли как снижение уровня парапротеина на >90%).

Были проведены еще 3 рандомизированных клинических исследования, в которых оценивались преимущества парной аутологичной трансплантации [58]. К настоящему времени существенных преимуществ парной трансплантации ни в одном из них не обнаружено, но срок наблюдения в этих исследованиях еще относительно невелик, и исследования еще продолжаются.

В других исследованиях аутологичной трансплантации изучались эффекты изменения состава трансплантата и процедуры трансплантации, в том числе измене-

Исторический опыт проведения аллогенной трансплантации при множественной миеломе

Исследование	Годы проведения	Кол-во	Тип трансплантации больных	Ранняя смертность/СВЛ, %	Химиочувствительные опухоли, %	ПКЭ, %
Gahrton et al. [93] (ЕВМТ)	1983-1993	334	Миелосупрессивная	38	73	44
	1994-1998	223*		21	75	54
	1994-1998	113**		31	74	50
Bensinger et al. [92] (ІВМТR)	1988-1993	265	Миелосупрессивная	50	42	н.у.
Bensinger et al. [92] (Сизтл)	1987-1999	136	Миелосупрессивная	49	21	34
Badros et al. [94] (Арканзас)	2001	16	Немиелосупрессивная	0***	31	38
Alyea et al. [95] (Бостон)	2001	24	Миелосупрессивная + ДТК	21	100	н.у.
Badros et al. [96] (Арканзас)	2002	93	Миелосупрессивная	29	н.у.	н.у.
Maloney et al. [97] (Сизтл)	2001	31	Немиелосупрессивная	10	45	61
		32		6	57	53

Примечание. * - трансплантация костного мозга; ** - трансплантация стволовых клеток периферической крови; *** - СВЛ до 100 дней. СВЛ - смертность, вызванная лечением; ПКЭ - полный клинический эффект; ЕВМТ - Европейская группа по пересадке клеток костного мозга и крови; ІВМТR - Международный Регистр пересадки костного мозга; н.у. - не указано; ДТК - деплеция Т-клеток трансплантата

ние схемы кондиционирования (наличие или отсутствие ОВТ), характера трансплантата (КМ или периферические СК) или отбор CD34⁺-клеток. В большинстве клиник в качестве трансплантата сейчас используются СК периферической крови (СКПК), поскольку эти клетки получать легче, чем КМ, и они приживаются быстрее. Также считается, что СКПК меньше загрязнены опухолевыми клетками, хотя при использовании достаточно чувствительных методов детекции опухолевые клетки выявляются в большинстве трансплантатов СКПК [79].

Проблема контаминации трансплантата опухолевыми клетками вызвала к жизни метод отбора CD34⁺-клеток. Такой отбор может обеспечить снижение количества примеси опухолевых клеток на 2,5-3 порядка, и предварительные исследования подтвердили пригодность и безопасность такого отобранного трансплантата у этой и других групп больных [80-82]. Рандомизированное исследование, проведенное в 1999 г. в рамках III фазы клинических испытаний, подвергло сомнению клиническую пригодность этой процедуры, поскольку между больными, получавшими отобранный и не отобранный трансплантат, не было обнаружено различия общей или бессимптомной выживаемости [83]. Это также было подтверждено в рандомизированном исследовании, проведенном Европейской группой по пересадке клеток костного мозга и крови, в котором не было обнаружено преимуществ выживаемости больных при трансплантации CD34⁺-клеток [84]. Таким образом, хотя эта процедура позволяет значительно уменьшить контаминацию трансплантата опухолевыми клетками, основную роль в рецидиве опухоли после аутологичной трансплантации могут играть остаточные опухолевые клетки больного. Недавно полученные данные свидетельствуют о повышенной частоте реактивации вируса *Varicella zoster* у больных, получавших отобранный трансплантат [85]. После пересадки CD34⁺-СКПК также отмечено более медленное вос-

становление количества Т-лимфоцитов [86]. В свете недавно полученных данных о том, что восстановление количества CD19⁺- и CD4⁺-клеток оказывает благоприятное влияние на выживаемость больных ММ [87], пересадка аутологичных CD34⁺-клеток, по-видимому, не имеет ни практических, ни теоретических преимуществ.

Наконец, для подготовки больных ММ к аутологичной трансплантации исторически применяют комбинацию мелфалана и ОВТ. Эта схема применялась в исследовании ІFM90, но в следующем рандомизированном исследовании ІFM изучалась возможность применения одного мелфалана. В этом исследовании больные получали либо мелфалан 200 мг/м², либо комбинацию мелфалана 140 мг/м² с ОВТ [78]. В результате в двух группах больных обнаружена одинаковая частота клинического эффекта, но в группе, получавшей один мелфалан, общая выживаемость больных была выше, что может быть обусловлено, главным образом, отсутствием в этой группе случаев смерти, вызванной лечением (в группе, получавшей мелфалан/ОВТ, было 5 таких случаев). Кроме того, среди больных, получавших один мелфалан, реже наблюдался мукозит 3 или 4 степени, и длительность нейтропении была меньше. Другие авторы получили аналогичные результаты при применении мелфалана в дозе 200 мг/м², и поэтому эта схема сейчас становится стандартной для подготовки больных к аутологичной трансплантации СКПК [88]. Тем не менее, продолжают ретроспективные исследования альтернативных схем кондиционирования, позволяющих увеличить долю больных, имеющих полный клинический эффект, а также схем кондиционирования больных с плохим прогнозом [73,74].

Аллогенная трансплантация. Основанием для использования аллогенной трансплантации клеток при лечении ММ является наблюдение об излечивании небольшого количества больных с резистентной ММ после стандартной миелосупрессивной пересадки клеток

сингенного донора [89, 90]. Это наблюдение было впоследствии распространено на антигенно совместимых родственных или неродственных доноров, чтобы получить подтверждения предполагаемой реакции «трансплантат против миеломы». К сожалению, смертность, вызванная проведением стандартной аллогенной трансплантации, часто составляет 30-50%, что затрудняет распространение этого метода на всех больных [75, 88, 91-93]. Из-за высокой смертности при такой трансплантации (см. табл. 6) большинству больных вначале проводят стандартную аутологичную трансплантацию, но это еще больше повышает риск смерти после аллогенной трансплантации, если ее проводят после этого.

Недавнее внедрение методики немиелосупрессивной трансплантации открыло возможность проведения аллогенных трансплантаций пожилым больным и больным, ранее получавшим многократные курсы терапии и имеющим плохое физическое состояние [98, 99]. Этот метод хорошо подходит для проведения аллогенной трансплантации у больных ММ, которые часто бывают пожилыми, ранее получали многократные курсы терапии и уже имеют аутологичный трансплантат. Во многочисленных предварительных исследованиях показано, что такая «мини-трансплантация» сопровождается меньшей смертностью, вызванной лечением. Но проблема высокой частоты реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) остается актуальной даже при использовании аллогенных трансплантатов с удаленными Т-клетками, так как больным после трансплантации вводят донорские лимфоциты для повышения иммунитета [94, 95, 100, 101].

Badros с соавт. [96] недавно сообщили о своем опыте проведения мини-трансплантаций больным с поздними стадиями ММ. Они использовали менее интенсивную схему кондиционирования, быстро снижали дозу профилактики РТПХ и на ранних сроках вводили донорские лимфоциты больным с прогрессирующим заболеванием. У больных, подвергавшихся такой трансплантации, ранняя вызванная лечением смертность составила 10%, в то время как среди 93 аналогичных больных, ранее подвергавшихся стандартной миелосупрессивной трансплантации в том же клиническом центре, ранняя вызванная лечением смертность достигала 29%. Частота клинического эффекта мини-трансплантации была довольно высокой (61%). Однако, несмотря на значительное снижение ранней смертности, поздняя смертность после мини-трансплантаций осталась высокой. К моменту написания отчета умерли 12 больных, в том числе 9 - из-за лечения (6 на поздних сроках и 3 - на ранних сроках) и еще 3 - от прогрессирования заболевания. Поздняя смертность была вызвана в основном РТПХ или осложнениями интенсивной иммуносупрессии, необходимой для контроля РТПХ. Повышенная частота РТПХ может быть обусловлена особенностями развития опухолевых клеток при ММ или пожилым возрастом больных, подвергавшихся аллогенной трансплантации по поводу ММ.

В недавно опубликованной статье *Maloney с соавт.* [97] описывается новая методика проведения парной аутологичной/аллогенной трансплантации вновь-диагностированным больным ММ. По данному методу перед аутологичной трансплантацией СКПК проводят стандартное кондиционирование мелфаланом (200 мг/м²), а перед аллогенной трансплантацией, осуществляемой вскоре после этого, проводят кондиционирование малой дозой ОВТ и профилактику РТПХ мофетил-микофенолятом и циклоспорином. В этом исследовании выживаемость больных при медиане срока наблюдения после аллогенной трансплантации 323 дня составила 81%. Хотя при этом методе трансплантации тоже наблюдалась высокая частота РТПХ, он может являться новым подходом к безопасной пересадке аллогенных клеток больным ММ.

Одной из предпосылок для проведения аллогенной трансплантации больным ММ является влияние реакции «трансплантат против миеломы». *Tricot с соавт.* [102] описали случай быстрого достижения ремиссии после введения донорских лимфоцитов больному, имевшему рецидив ММ вскоре после трансплантации клеток неродственного донора. Хотя в этом случае развилась сильная РТПХ, многие другие авторы подтвердили возможность достижения клинического эффекта путем введения донорских лимфоцитов в рамках схем профилактики или лечения рецидивов после аллогенной трансплантации [101, 103, 104]. *Mehta u Singhal* [105] провели обзор имеющейся литературы и обнаружили, что после введения донорских лимфоцитов клинический эффект был достигнут у 22 из 33 доступных для анализа больных с рецидивом ММ. Почти у всех больных, имевших клинический эффект, также наблюдалась РТПХ, требовавшая дополнительного лечения. Эта частота клинического эффекта несколько выше, чем частота, обнаруженная *Salama с соавт.* [106] при обзоре данных международного Регистра пересадки костного мозга. Эти авторы выявили 25 больных, которым проводилась аллогенная трансплантация по поводу рецидива ММ, и частота клинического эффекта (полного + частичного) у них составила 40%. Опять-таки, эффект введения донорских лимфоцитов сильно коррелировал с последующим развитием РТПХ.

Недавно *Bellucci с соавт.* [107] исследовали влияние инфузии донорских лимфоцитов не на течение заболевания, а на восстановление иммунитета после иммуносупрессивной аллогенной пересадки трансплантата с удаленными Т-клетками. Согласно полученным данным, введение донорских лимфоцитов с удаленными CD8⁺-клетками значительно усиливало восстановление иммунитета, оцениваемого через 6 месяцев методом TREC (анализ зон перестройки Т-клеточного рецептора) и путем анализа состава вариабельного домена β-цепи Т-клеточного рецептора. Таким образом, введение донорских лимфоцитов не только усиливает противоопухолевый иммунитет, но и может значительно усиливать восстановление иммунитета после алло-

генной пересадки трансплантата с удаленными Т-клетками. При рассмотрении этих результатов в контексте недавно проведенных исследований немиелосупрессивной трансплантации с профилактическим введением донорских лимфоцитов или без него становится ясно, что реакция «трансплантат против миеломы» существует, и что вместо наращивания усилий по интенсификации схем кондиционирования следует обратиться к новым подходам, усиливающим иммунную функцию аллогенного трансплантата.

Иммунотерапия. Иммуноterapia является основой аллогенной трансплантации (за счет реакции «трансплантат против миеломы»), и логичным следующим шагом является усиление врожденных или приобретенных иммунных реакций против опухоль-ассоциированных антигенов. Иммуноterapia путем аутологичной трансплантации имеет дополнительное преимущество низкой токсичности и может проводиться в рамках адъювантной терапии после хирургической резекции опухоли. В настоящее время для иммунотерапии применяются либо вакцины на основе дендритных клеток, либо антиген-специфичная адаптивная Т-клеточная терапия. Одним из ключевых аспектов использования этих методов является выбор антигена, против которого будет создаваться дендритная вакцина или клон Т-клеток.

Разными исследователями уже изучен широкий спектр антигенов опухолевых и плазматических клеток, и пока наибольшие успехи достигнуты при использовании идиотипических вакцин. Этот подход аналогичен методу лечения фолликулярной лимфомы, клетки которой имеют специфическую антигенную детерминанту, распознаваемую вариабельным доменом антител. Этими идиотипическими антителами могут быть нагружены аутологичные дендритные клетки [108, 109], и после подкожного введения таких клеток обратно больному развивается иммунная реакция против исходного опухолеспецифичного антигена. Преимуществами идиотипических вакцин является их специфичность по отношению к опухолевым клеткам (отсутствие взаимодействия с другими антигенами, имеющимися на нормальных плазматических клетках и здоровых тканях).

Однако у больных ММ опухолеспецифичные антигены часто циркулируют в крови, а на поверхности опухолевых клеток их концентрация снижена. Это означает, что опухолевые клетки могут быть окружены свободным антигеном, и благодаря этому избегают уничтожения по иммунным механизмам [110]. Тем не менее, по крайней мере одна группа исследователей успешно использовала идиотипический подход для получения дендритных вакцин против ММ [111]. Эти авторы конъюгировали антимиеломные идиотипические антитела с гемоцианином моллюска *Patella* (ГМП) - высокоиммуногенным белком, являющимся для человека антигеном. Конъюгат вводили в аутологичные дендритные клетки *in vitro*, и вакцинировали больных

полученными клетками после аутологичной трансплантации СКПК для лечения минимального остаточного заболевания. У 2 из 12 больных развился идиотип-специфичный клеточный ответ, но у всех больных также развились клеточные и гуморальные реакции против ГМП. Это важно, поскольку после трансплантации СКПК иммунитет может быть ослаблен, особенно при пересадке CD34⁺-клеток и замедленном восстановлении количества и фракционного состава Т-клеток [86].

Исходя из функционального различия зрелых и незрелых дендритных клеток, *Munshi с соавт.* [86] предположили, что зрелые дендритные клетки, полученные из моноцитов периферической крови, будут сильнее стимулировать иммунную реакцию против антигена, чем незрелые клетки. Во многих работах показано, что незрелые дендритные клетки более эффективно обрабатывают антиген, а зрелые клетки более эффективно его представляют на своей поверхности [113]. Ранее *Munshi с соавт.* уже установили, что дендритные клетки, полученные из моноцитов, способны эффективно обрабатывать антиген и вызывать Т-клеточный ответ [114, 115]. В данном исследовании эти авторы вводили в полученные из моноцитов дендритные клетки парепротейн, выделенный от больных ММ, и эти клетки затем подвергали созреванию с помощью фактора некроза опухоли и интерлейкина-1β. Зрелые клетки затем вводили подкожно, и в различные сроки после этого регистрировали Т-клеточный ответ. Из 5 больных, получавших такое лечение, у 1 достигнут клинический эффект, а у 4 - подтвержденная антиген-специфичная Т-клеточная реакция [112].

Наконец, *Wen с соавт.* [116] недавно сообщили об использовании лизатов целых клеток миеломы для нагрузки дендритных клеток и получения специфичных анти-миеломных Т-клеток. Это было сделано в попытке увеличить частоту клинического эффекта, достигаемую при стимуляции иммунного ответа идиотипическим белком. В этом исследовании *in vitro* использование лизата клеток ММ сопровождалось усиленным формированием цитотоксических Т-клеток, и эффект был обнаружен во всех 4 экспериментах, в то время, как при использовании идиотипического белка эффект был достигнут лишь в 2 из 4 экспериментов. Т-клетки обладали специфичностью к клеткам миеломы и к аутологичным дендритным клеткам, нагруженным лизатом клеток ММ. В то же время эти Т-клетки проявляли минимальную цитотоксичность в отношении аллогенных клеток ММ, нормальных В-клеток, моноцитов периферической крови и В-клеток, трансформированных вирусом *Эпштейн-Барра*. Эти данные иллюстрируют роль дендритных клеток в развитии клеточной иммунной реакции. Использование лизатов клеток ММ может иметь дополнительное преимущество увеличения количества презентуемых опухолевых антигенов, что увеличивает общую вероятность достижения эффекта аутологичной иммунотерапии. Хотя

общая частота клинического эффекта в этих исследованиях была низкой, они проложили дорогу для будущих исследований методов, усиливающих врожденный противоопухолевый иммунитет самостоятельно или в сочетании с аутологичной трансплантацией СКПК.

Заключение. Мы живем в эпоху, когда в лечении ММ появляется много интересного. Прорыв, достигнутый в лечении, поддерживающей терапии и понимании патогенеза этого заболевания, дает больным гораздо больше надежды, чем раньше. Теперь стоит задача использовать эти достижения и провести хорошо спланированные клинические исследования, чтобы убедительно подтвердить имеющиеся преимущества. К сожалению, возможность излечения ММ остается призрачной, но улучшение методов ее лечения может значительно улучшить выживаемость больных.

Abstract

Multiple myeloma is a cancer of the plasma cells. It is still an incurable but treatable disease. While a myeloma diagnosis can be overwhelming, it is important to remember that there are several promising, new therapies that are helping patients live longer, healthier lives. There is tremendous progress in the field of myeloma research and scientific advances now offer and unprecedented opportunity to treat myeloma patients. This article discusses current standard therapies for myeloma, such as chemotherapy and autologous stem cell transplantation, and the many emerging therapies that are being tested in clinical trials. Information regarding treatments for the disease is constantly changing.

ЛИТЕРАТУРА

1. Osgood EE. The survival time of patients with plasmacytic myeloma. *Cancer Chemother Rep* 1960; 9: 1-10
2. Folkman J. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston: clinical applications of research on angiogenesis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1757-63
3. Vacca A, Rubatti C, Presta M, et al. Bone marrow neovascularization, plasma cell angiogenic potential, and matrix metal-1oproteinase-2 secretion parallel progression of human multiple myeloma. *Blood* 1999; 98: 3064-73
4. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, et al. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 4082-5
5. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Anti-tumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999; 341: 1565-71
6. Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 98 (2): 492-4
7. Rajkumar SV, Fonseca R, Dispenzieri A, et al. Thalidomide in the treatment of relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 897-902
8. Juliusson G, Celsing F, Turesson I, et al. Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *Br J Haematol* 2000; 109: 89-96
9. Barlogie B, Zangari M, Spencer T, et al. Thalidomide in the management of multiple myeloma. *Semin Hematol* 2001; 38 (3): 250-9
10. Rajkumar SV, Hayman S, Fonseca R, et al. Thalidomide plus dexamethasone (Thal/Dex) and thalidomide alone (Thal) as first-line therapy for newly diagnosed myeloma [abstract]. *Blood* 2000; 96: 168A
11. Weber DM, Fanklin K, Gavino M, et al. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated myeloma. *J Clin Oncol* 2003; 21 (1): 16-9
12. Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20 (21): 4319-23
13. Geitz J, Handt S, Zwingenberger K. Thalidomide selectively modulates the density of cell surface molecules involved in the adhesion cascade. *Immunopharmacology* 1996; 32: 213-21
14. Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzinas A, et al. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. *J Exp Med* 1993; 177: 1675-80
15. Parman T, Wiley MF, Wells PG. Free radical mediated oxidative DNA damage in the mechanism of thalidomide ter-atogenicity. *Nat Med* 1999; 5: 582-58
16. Haslett PA, Corral LG, Albert M, et al. Thalidomide costimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production and cytotoxic responses in the CD8+ subset. *J Exp Med* 1998; 187 (11): 1805-992
17. Durie BGM, Stepan DE. Efficacy of low-dose thalidomide (T) in multiple myeloma [abstract]. *Blood* 1999; 94 Suppl. 1: 316A
18. Rajkumar SV, Witzig TE. A review of angiogenesis and antiangiogenic therapy with thalidomide in multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 351-62
19. Fullerton PM, O'Sullivan DJ. Thalidomide neuropathy: a clinical, electrophysiological, and histological follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1968; 31: 543-51
20. Rajkumar SV, Gertz MA, Witzig TE. Life-threatening toxic epidermal necrolysis with thalidomide therapy for myeloma. *N Engl J Med* 2000; 343: 972-3
21. Osman K, Comenzo R, Rajkumar SV. Deep vein thrombosis and thalidomide therapy for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2001; 344: 1951-2
22. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997; 80 Suppl. 8: 1588-94
23. Thurlimann B. Bisphosphonates in clinical oncology: focus on pamidronate. Heidelberg: Springer-Verlag, 1999: 1-113
24. Evans CE, Braidman IP. Effects of two novel bisphosphonates on bone cells in vitro. *J Bone Miner Res* 1994; 26: 95-107
25. Green J, Muller K, Jaegg DA. Preclinical pharmacology of CGP42446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res* 1994; 19 (5): 745-51
26. Derezine S, Amiot M, Barille S, et al. Zoledronate is a potent inhibitor of myeloma cell growth and secretion of IL-6 and MMP-1 by the tumoural environment. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 2048-56
27. Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O, et al. Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases. *Cancer Res* 2000; 60: 2049-954
28. Luckman SP, Huges DE, Coxon FP, et al. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 581-9
29. Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999; 25 (1): 97-106
30. van Beek E, Pieterman E, Cohen L, et al. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 264: 108-11
31. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19 (2): 558-67
32. Berenson J, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med* 1996; 334 (8): 488-93
33. Berenson J, Lichtenstein A, Porter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. *J Clin Oncol* 1998; 16 (2): 593-602
34. Ali SM, Esteve JF, Hortobagyi G, et al. Safety and efficacy of bisphosphonates beyond 24 months in cancer patients. *J Clin Oncol* 2001; 19(14): 3434-7
35. Philip P. Chromosomes of monoclonal gammopathies. *Cancer Genet Cytogenet* 1980; 2: 79-86
36. Dewald GW, Kyle RA, Hicks GA, et al. The clinical significance of cytogenetic studies in 100 patients with multiple myeloma, plasma cell leukemia, or amyloidosis. *Blood* 1985; 66 (2): 380-90
37. Lai JL, Zandecki M, Mary JY, et al. Improved cytogenetics in multiple myeloma: a study of 151 patients including 177 patients at diagnosis. *Blood* 1995; 85: 2490-7
38. Zandecki M, Lai JL, Facon T. Multiple myeloma: almost all patients are cytogenetically abnormal. *Br J Haematol* 1996; 94 (2): 217-27
39. Tricot G, Sawyer JR, Jagannath S, et al. Poor prognosis in multiple myeloma is associated only with partial or complete deletions of chromosome 13 or abnormalities involving 11 q and not with other karyotype abnormalities. *Blood* 1995; 86 (11): 4250-6
40. Konigsberg R, Zojer N, Ackermann J, et al. Predictive value of interphase cytogenetics for survival of patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 804-12
41. Avet-Loiseau H, Li JY, Facon T, et al. High incidence of translocations t(11;14) (q13;q32) and t(4;14) (p16;q32). *Cancer Res* 1998; 58: 5640-5
42. Avet-Loiseau H, Moreau P, Huyghe P, et al. A comparative FISH analysis identifies myeloma patient subgroups with different outcome [abstract]. *Blood* 2001; 98 (11): 370A
43. Fonseca R, Coignet LJ, Dewald GW. Cytogenetic abnormalities in multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999 Dec; 13 (6): 1169-80
44. Seong C, Delasalle K, Hayes K, et al. Prognostic value of cytogenetics in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1998; 101: 189-95
45. Facon T, Herve AL, Gae G, et al. Chromosome 13 abnormalities identified by FISH analysis and serum p2-microglobulin produce a powerful myeloma staging system for patients receiving high-dose therapy. *Blood* 2001; 97 (6): 1566-71

46. *Debes Marun CS, Bailey RJ, Dewald GW, et al.* In multiple myeloma the combination of an elevated plasma cell labeling index (PCLI) and chromosome 13 deletion, detected by interphase FISH, can identify patients with chromosome 13 abnormalities detected by karyotype [abstract]. *Blood* 2001; 98 (11): 156A
47. *Nishida K, Tamura A, Nakazawa N, et al.* The Ig heavy chain gene is frequently involved in chromosomal translocations in multiple myeloma and plasma cell leukemia as detected by in situ hybridization. *Blood* 1997; 90: 526-34
48. *Chesi M, Brents LA, Ely SA, et al.* Activated fibroblast growth factor receptor 3 is an oncogene that contributes to tumor progression in multiple myeloma. *Blood* 2001; 97 (3): 729-36
49. *Richardson P, Barlogie B, Berenson J, et al.* A phase II multicenter study of the proteasome inhibitor bortezomib (Vel-cade™ formerly PS-341) in multiple myeloma patients (pts) with relapsed/refractory disease [abstract]. *Blood* 2002; 100: 104A
50. *Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, et al.* Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed myeloma. *Blood* 2002; 100: 3063-7
51. *Richardson P, Jagannath S, Schlossman R, et al.* A multi-center randomized phase II study to evaluate the efficacy and safety of two CDC-5013 dose regimens when used alone or in combination with dexamethasone (Dex) for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma (MM) [abstract]. *Blood* 2002; 100: 104A
52. *Hayashi T, Hideshima T, Akiyama M, et al.* Arsenic trioxide inhibits growth of human multiple myeloma cells in the bone marrow microenvironment [abstract]. *Blood* 2001; 98 (11): 375A
53. *Deaglio S, Canela D, Gai G, et al.* Evidence of an immunologic mechanism behind the therapeutic effect of arsenic trioxide (As2O3) in myeloma cells. *Leuk Res* 2001; 25: 227-35
54. *Munshi NC.* Arsenic trioxide: an emerging therapy for multiple myeloma. *Oncologist* 2001; 6 Suppl. 2: 17-21
55. *Hussein MA, Mason J, Ravandi F, et al.* A phase II clinical study of arsenic trioxide (ATO) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (MM): a preliminary report [abstract]. *Blood* 2001; 98 (11): 378A
56. *Bahis N, Jordan-McMurry I, Grad J, et al.* Phase I results from a phase I/II study of arsenic trioxide (As2O3) and ascorbic acid (AA) in relapsed and chemotherapy refractory multiple myeloma [abstract]. *Blood* 2001; 98 (11): 375A
57. *Altai M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al.* A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma: Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med* 1996; 335: 91-7
58. *Dalton WS, Bergsagel PL, Kuehl WM, et al.* Multiple myeloma. In: *Hematology: American Society of Hematology Education program book*. Washington, DC: American Society of Hematology, 2001: 157-77
59. *Fernand JP, Ravaud P, Chevret S, et al.* High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92: 3131-6
60. *Majolino I, Vignetti M, Meloni G, et al.* Autologous transplantation in multiple myeloma: a GITMO retrospective analysis on 290 patients: Gruppo Italiano Trapianti di Midollo Osseo. *Haematologica* 1999; 84: 844-52
61. *Tribalto M, Amadori S, Cudillo L, et al.* Autologous peripheral blood stem cell transplantation as first line treatment of multiple myeloma: an Italian multicenter study. *Haematologica* 2000; 85: 52-8
62. *Blade J, Esteve J, Rives S, et al.* High-dose therapy autotransplantation/intensification vs continued standard chemotherapy in multiple myeloma in first remission: results of a non-randomized study from a single institution. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 845-9
63. *Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E, et al.* Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. *Nordic Myeloma Study Group. Blood* 2000; 95: 7-11
64. *Kyle RA, Lacy MQ.* New approaches to treatment of patients with multiple myeloma. In: *Rosenberg SA, editor. Principles and practice of biologic therapy of cancer*. Vol. 2. New York: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 1-11
65. *Vesole DH, Crowley JJ, Catchatourian R, et al.* High-dose melphalan with autotransplantation for refractory multiple myeloma: results of a Southwest Oncology Group phase II trial. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2173-9
66. *Rajkumar SV, Fonseca R, Lacy MQ, et al.* Autologous stem cell transplantation for relapsed and primary refractory myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 1267-72
67. *Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al.* Results of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal failure. *Br J Haematol* 2001; 114: 822-9
68. *Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al.* Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. *Br J Haematol* 2001; 114: 600-7
69. *Attal M, Harousseau JL.* Randomized trial experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Semin Hematol* 2001; 38 (3): 226-30
70. *Harousseau JL, Attal M, Divine M, et al.* Autologous stem cell transplantation after first remission induction treatment in multiple myeloma: a report of the French registry on autologous transplantation in multiple myeloma. *Blood* 1995; 85 (11): 3077-85
71. *Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al.* Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999; 93 (1): 55-65
72. *Cunningham D, Paz-Ares L, Milan S, et al.* High-dose melphalan and autologous bone marrow transplantation as consolidation in previously untreated myeloma. *J Clin Oncol* 1994; 12 (4): 759-63
73. *Lahuerta JJ, Martinez-Lopez J, Grande C, et al.* Conditioning regimens in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparative study of efficacy and toxicity from the Spanish Registry for Transplantation in Multiple Myeloma. *Br J Haematol* 2000; 109: 138-47
74. *Shimoni A, Smith TL, Aleman A, et al.* Thiotepa, busulfan, cyclophosphamide (TBC) and autologous hematopoietic transplantation: an intensive regimen for the treatment of multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 821-8
75. *Bjorkstrand BB, Ljungman P, Svensson H, et al.* Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 1996; 88: 4711-8
76. *Vesole DH, Tricot G, Jagannath S, et al.* Autotransplants in multiple myeloma: what have we learned? *Blood* 1996; 88: 838-47
77. *Desikan R, Barlogie B, Sawyer J, et al.* Results of high-dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood* 2000; 95: 4008-10
78. *Altai M, Harousseau JL.* Autograft and multiple myeloma: experience of the Intergroupe Francais du Myelome. *Bull Cancer* 2001; 88: 888-92
79. *Altai M, Harousseau JL.* Autologous peripheral blood progenitor cell transplantation for multiple myeloma. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 1999; 12: 171-91
80. *Lemoli RM, Fortuna A, Raspadori D, et al.* Selection and transplantation of autologous hematopoietic CD34+ cells for patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 1997; 26 Suppl. 1: 1-11
81. *Lemoli RM, Fortuna A, Motta MR, et al.* Concomitant mobilization of plasma cells and hematopoietic progenitors into peripheral blood of multiple myeloma patients: positive selection and transplantation of enriched CD34+ cells to remove circulating tumor cells. *Blood* 1996; 87: 1625-34
82. *Schiller G, Vescio R, Freytes C, et al.* Autologous CD34-selected blood progenitor cell transplants for patients with advanced multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 141-5
83. *Stewart AK, Vescio R, Schiller G, et al.* Purging of autologous peripheral-blood stem cells using CD34 selection does not improve overall or progression-free survival after high-dose chemotherapy for multiple myeloma: results of a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3771-9
84. *Goldschmidt H, Bouko Y, Bourhis JH, et al.* CD34+ selected PBPC results in an increased infective risk without prolongation of event free survival in newly diagnosed myeloma: a randomized study from the EBMT. *San Francisco (CA): American Society of Hematology, 2000: 96*
85. *Smith KJ, Hamilton ES, Waller EK, et al.* CD34 selection of peripheral blood progenitor cells for autologous transplant in myeloma and amyloidosis is associated with an increased risk of post transplant varicella zoster. *Orlando (FL): American Society of Hematology, 2001: 98*
86. *Bomberger C, Singh-Jairam M, Rodey G, et al.* Lymphoid reconstitution after autologous PBSC transplantation with FACS-sorted CD34+ hematopoietic progenitors. *Blood* 1998; 91: 2588-600
87. *Kay NE, Leong TL, Bone N, et al.* Blood levels of immune cells predict survival in myeloma patients: results of an Eastern Cooperative Oncology Group phase 3 trial for newly diagnosed multiple myeloma patients. *Blood* 2001; 98: 23-8
88. *Bjorkstrand B.* European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry studies in multiple myeloma. *Semin Hematol* 2001; 38: 219-25
89. *Gahrton G, Svensson H, Bjorkstrand B, et al.* Syngeneic transplantation in multiple myeloma: a case-matched comparison with autologous and allogeneic transplantation. *European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 741-5
90. *Bensinger WI, Demiret T, Buckner CD, et al.* Syngeneic marrow transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplantation* 1996; 18: 527-31
91. *Gahrton G.* Allogeneic bone marrow transplantation in multiple myeloma. *Pathol Biol (Paris)* 1999; 47: 188-91
92. *Bensinger WI.* Hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer Control* 1998; 5: 235-42
93. *Gahrton G, Svensson H, Cavo M, et al.* Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983-93 and 1994-8 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres. *Br J Haematol* 2001; 113: 209-16
94. *Badros A, Barlogie B, Morris C, et al.* High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allotransplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood* 2001; 97: 2574-9
95. *Alyea E, Weller E, Schlossman R, et al.* T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation followed by donor lymphocyte infusion in patients with multiple myeloma: induction of graft-versus-myeloma effect. *Blood* 2001; 98: 934-9
96. *Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al.* Improved outcome of allogeneic transplantation in high-risk multiple myeloma patients after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2002; 20(3): 1295-303
97. *Maloney D, Sahebi F, Stockerl-Goldstein KE, et al.* Combining an allogeneic graft versus myeloma effect with high-dose autologous stem cell rescue in the treatment of multiple myeloma. *Orlando (FL): American Society of Hematology, 2001: 98*

98. *Khouri IF, Keating M, Korblin M, et al.* Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2817-24
99. *Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al.* Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91: 756-63
100. *Helg C, Starobinski M, Jeannot M, et al.* Donor lymphocyte infusion for the treatment of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 1998; 29: 301-13
101. *Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ, et al.* Donor lymphocyte infusions for relapsed multiple myeloma after allogeneic stem-cell transplantation: predictive factors for response and long-term outcome. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3031-7
102. *Tricot G, Vesole DH, Jagannath S, et al.* Graft-versus-myeloma effect: proof of principle. *Blood* 1997; 87 (3): 1196-8
103. *Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ, et al.* Donor leukocyte infusions are effective in relapsed multiple myeloma after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1997; 90 (10): 4206-11
104. *Kroger N, Kruger W, Renges H, et al.* Donor lymphocyte infusion enhances remission status in patients with persistent disease after allografting for multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001; 112 (2): 421-3
105. *Mehta J, Singhal S.* Graft-versus-myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 835-43
106. *Salama M, Nevill T, Marcellus D, et al.* Donor leukocyte infusions for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 1179-84
107. *Bellucci R, Alyea EP, Weller E, et al.* Immunologic effects of prophylactic donor lymphocyte infusion after allogeneic marrow transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2002; 99 (12): 4610-7
108. *Bendandi M, Gocke CD, Kobrin CB, et al.* Complete molecular remissions induced by patient-specific vaccination plus granulocyte-monocyte colony-stimulating factor against lymphoma. *NatMed* 1999; 5: 1171-7
109. *Hsu FJ, Benike C, Fagnoni F, et al.* Vaccination of patients with B-cell lymphoma using autologous antigen-pulsed dendritic cells. *Nat Med* 1996; 2: 52-8
110. *Ruffini PA, Kwak LW.* Immunotherapy of multiple myeloma. *Semin Hematol* 2001; 38: 260-7
111. *Reichardt VL, Okada CY, Liso A, et al.* Idiotype vaccination using dendritic cells after autologous peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: a feasibility study. *Blood* 1999; 93: 2411-9
112. *Qing Y, Desikan R, Barlogie B, et al.* Optimizing dendritic cell-based immunotherapy in multiple myeloma. *Br J Hematol* 2002; 117: 297-305
113. *Schlienger K, Craighead K, Lee KP, et al.* Efficient priming of protein antigen-specific human CD4(+) T cells by monocyte-derived dendritic cells. *Blood* 2000; 96 (10): 3490-8
114. *Butch AW, Kelly KA, Munshi NC.* Dendritic cells derived from multiple myeloma patients efficiently internalize different classes of myeloma protein. *Exp Hematol* 2001; 29: 85-92
115. *Li Y, Bendandi M, Deng Y, et al.* Tumor-specific recognition of human myeloma cells by idiotype-induced CD8+ T cells. *Blood* 2000; 96 (8): 2828-33
116. *Wen YJ, Min R, Tricot G, et al.* Tumor lysate specific cytotoxic T lymphocytes in multiple myeloma: promising effector cells for immunotherapy. *Blood* 2002; 99 (9): 3280-5
117. *Rosen L.S., Gordon D., Kaminski M, et al.* Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. - *Cancer J.*, 2001, Vol. 7, No 5, pp. 377-387
118. *Berenson J., Hillner B., Kyle R, et al.* American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. - *J. clin. Oncol.*, 2002, Vol. 20, No 17.

Анализ данных клинического исследования

О.И. Мохов
г. Москва

Статистический анализ является тем аспектом клинического исследования, который вызывает трудности у некоторых исследователей. Они не уверены в том, в какой мере они должны уметь решать статистические задачи самостоятельно, а в каких случаях должны привлекать к этой работе экспертов по статистике. Трудно быть уверенным в надежности результатов вашего исследования, если вы не уверены в надежности методов анализа. В данной статье кратко изложена концепция статистической проверки по отношению к исследованию, отобранным графикам и общим статистическим критериям, применяемым в клиническом исследовании. Вам не следует ожидать, что в данной статье вы узнаете, каким образом следует применять эти критерии или даже выбрать один из них для использования в ходе анализа. Однако вы получите представление об общих подходах, используемых при отборе каждого критерия и типа вопроса, ответ на который может быть получен путем применения данного критерия. Эти знания представляют собой основу для обсуждения со специалистом по статистике различных вариантов в процессе планирования анализа данных исследования и интерпретации результатов. В том случае, если в данной статье отсутствует информация, на основе которой необходимо сформировать нужные вам навыки, следует воспользоваться дополнительной литературой, приведенной в конце статьи. Указанные там источники имеют непосредственное отношение к клиническим исследованиям и легко воспринимаются специалистами, не имеющими математического образования. После того, как вы овладеете информацией, изложенной в данной статье, вы должны уметь:

- описывать порядок взаимодействия между специалистом по статистике, аналитиком данных, клиническим проектным менеджером и проектной группой в ходе выполнения анализа данных;
- различать понятия «среднее арифметическое значение», «медиана» и «мода»;
- объяснить условия применения, а также ответы, получаемые в результате применения следующих типов статистических процедур:
 - *t*-критерий,
 - дисперсионный анализ или ковариационный анализ,
 - корреляционный анализ,
 - регрессионный анализ,
 - *U*-критерий Манна-Уитни,
 - анализ качественных данных выживаемости,
 - анализ выживаемости;
- объяснить цель выполнения дополнительных анализов после проведения основного анализа;
- определить условия, при которых промежуточный анализ является обоснованным, и объяснить влияние промежуточного анализа на результаты исследования.

Процесс анализа данных начинается после того, как заканчивается процесс управления данными. Хотя планирование осуществляется еще до окончательного оформления базы данных, специалист по статистике и аналитик данных приступают к процессу окончательного анализа и отображения результатов исследования. Специалист по статистике руководит процессом анализа, а аналитик данных тесно сотрудничает со специалистом по статистике в самом процессе применения статистических методов и отображения данных в соответствии с тем, как это указано в плане по анализу данных исследования.

После того, как завершен статистический анализ, и подготовлены статистические таблицы, их проверяет специалист по статистике. Обычно он составляет ста-

тистический отчет по результатам эффективности лекарства, кратко описывая примененные методы и полученные с их помощью результаты. Вам следует обсудить этот отчет со специалистом по статистике. Уяснение значения данных в ходе диалога со специалистом по статистике является самым важным и полезным моментом вашего сотрудничества с ним. Опираясь на собственный опыт и знания специалиста по статистике, вы сможете выявить статистическое и клиническое значение всех результатов исследования. Подобное уяснение станет основой для составления проекта окончательного отчета по исследованию, а также других публикаций.

Вы можете запросить разрешение на проведение дополнительного анализа данных исследования, но

совсем не обязательно дополнительно проанализированные данные будут приняты регулирующим органом в качестве совершенно надежных результатов исследования. Поскольку **Ваша задача заключается в простом сборе информации, которая станет основой для будущих исследований, а не в сборе доказательств для подтверждения чего-либо.** Этот дополнительный статистический анализ обычно выполняется в форме анализа подгрупп. Анализ подгрупп может рассматривать эффективность лекарства, например для групп различного возраста, или для различных расовых групп или для других особых групп пациентов.

Когда Проектная группа удовлетворена ответами на наиболее важные вопросы, анализ данных считается завершенным. Следующий шаг, который заключается в написании окончательного отчета по исследованию или других публикаций.

Статистическая проверка гипотез. Статистические критерии используются для определения величины вероятности того, что наблюдаемые различия между двумя группами лечения являются следствием случайности. Клинические исследования почти всегда включают в себя экспериментальный курс лечения, эффекты которого сравниваются с контрольным курсом лечения (другим курсом лечения или плацебо). Статистический критерий указывает вероятность, с которой наблюдаемый эффект может явиться следствием случайности.

Значение результатов зависит от того, используется ли для анализа надлежащий статистический критерий, а также от того, ограничены ли возможные причины этих различий между группами, получающими экспериментальный и сравнительный курс лечения. Рандомизация позволяет сформировать такие сравнительные группы, различающиеся лишь методами лечения. Проектировщики исследований должны быть уверены, что другие влияния, включая погрешность, не приводят к искусственным результатам. Ознакомьтесь с содержанием статьи «*Методология планирования клинических исследований*» (Мохов О.И., Белоусов Д.Ю., *Качественная клиническая практика, 2001, №1*), чтобы получить представление о моделях исследований и технологиях, используемых для контроля погрешности в ходе клинического исследования. В этой статье были объяснены источники погрешностей, а также то, каким образом методы контроля предотвращают искусственное влияние погрешностей на результаты исследования. Основными технологиями контроля над погрешностями в ходе клинических исследований являются рандомизация и слепое исследование.

Рандомизированные, слепые клинические испытания с двойным контролем представляют собой «золотой стандарт» для извлечения выводов из статистических критериев в ходе подтверждающих (confirmatory) исследований.

В данной статье будут кратко описаны несколько положений, о которых вам желательно получить до-

полнительную информацию в научной литературе. В перечень данных положений, о которых будет рассказано далее, входят:

- описательная статистика;
- параметрические методы статистического анализа;
- непараметрические методы анализа;
- анализ качественных данных;
- анализ выживаемости

Описательные статистические значения (Descriptive Statistics). Дескриптивная статистика. Некоторые статистические значения просто описывают выборку наблюдений. Они служат мерой как среднего значения распределения наблюдений, так и дисперсии наблюдений вокруг данного среднего значения. Целью их использования в клинических исследованиях является описание имеющейся выборки.

Величины среднего значения распределения. Хорошо знакомыми величинами дескриптивной (описательной) статистики являются средняя арифметическая, медиана и мода. Каждая из них различным образом измеряет «сердину» выборки наблюдений. На рис. 1 показано, сколько рублей было в карманах 11 студентов-первокурсников в понедельник утром. Данные три величины изображены на форме распределения:

- *средняя* является средним арифметическим всех наблюдений: 10,27 руб.;
- *медиана* является значением серединной точки наблюдений, когда они расставлены в порядке возрастания (если бы имелось четное число наблюдений, то медианным значением стало бы среднее арифметическое двух средних точек.) В этом случае медианой является шестое наблюдение — 8 руб., а также
- *мода* является наиболее часто встречающимся наблюдением в выборке: 7 руб.

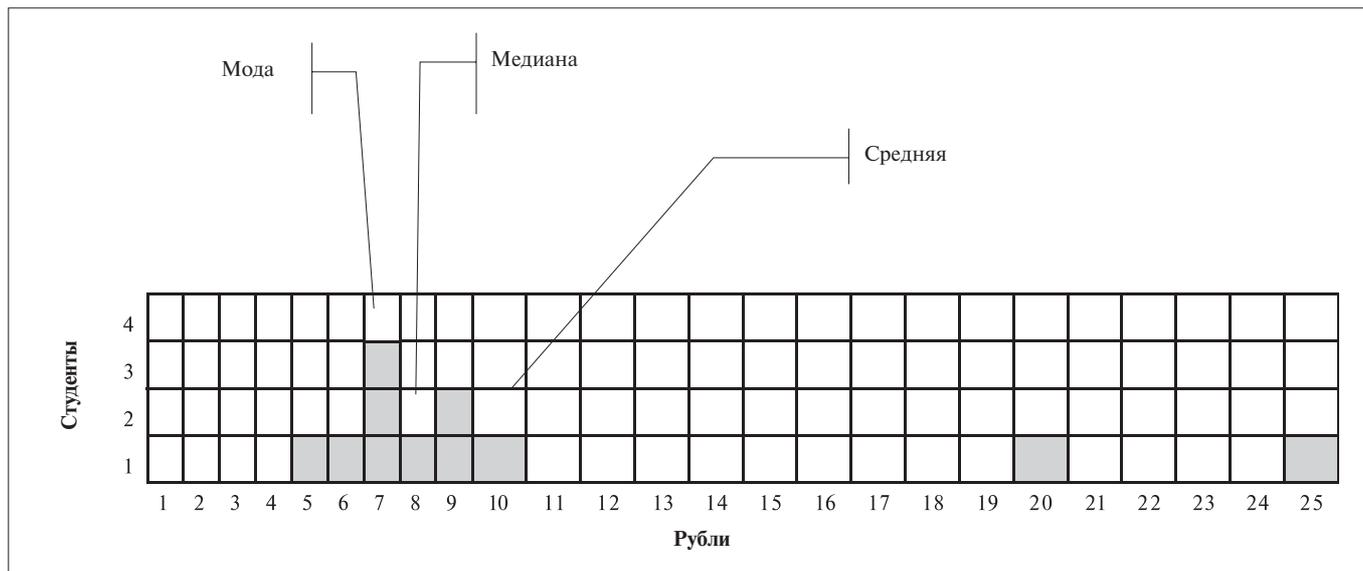
Каждое из данных «средних» значений точно описывает выборку. Обратите внимание, что распределение скошено или асимметрично, и данные три оценки среднего значения распределения отличаются друг от друга. Чем больше асимметрично распределение, тем более разнородными будут эти величины. В случае если распределение имеет колоколообразную форму (нормальное распределение), то среднее арифметическое, медиана и мода будут близки по значениям.

Обратите внимание, что впечатления от каждого из данных статистических значений различны, хотя все они достоверны:

- студенты в среднем имели в своих карманах в понедельник утром 10,27 руб.;
- половина студентов имела в своих карманах в понедельник утром менее 8 руб.;
- наиболее общая сумма, обнаруженная в карманах студентов в понедельник утром, составляла 7 руб.

Характеристики рассеивания. Другие статистические показатели используются для описания меры изменчивости или вариабельности наблюдений. Простым показателем рассеивания является размах (range), который равен разнице между максимальным

Показатели среднего значения распределения



и минимальным значениями в выборке. На рис. 2 показаны две выборки массы тела детей при рождении. Обе выборки составляют 100 наблюдений и имеют одинаковую моду (3,2 кг), но в выборке №1 обнаруживается слабое рассеивание, а в выборке №2 – сильное рассеивание. Обратите внимание, что выборка №1 имеет размах, равный только 3 кг, в то время как в выборке №2 он равен 4,5 кг.

Стандартное отклонение является знакомым статистическим термином, который измеряет показатель рассеивания (dispersion) наблюдений в выборке. Стандартное отклонение и дисперсия (variance) представляют собой более сложные для подсчета показатели, чем показатель размаха, но они в то же время более эффективны при выполнении статистических анализов. Стандартное отклонение и дисперсия (variance) основаны на средних квадратах отклонений между каждым наблюдением и средним арифметическим целой выборки.

При описании выборки, распределенной по нормальному закону, используйте величину среднего значения распределения и величину дисперсии. Другие параметры дескриптивной статистики (непараметрические), такие как медиана, мода и размах, покажут степень отклонения распределения вашей выборки от нормального закона.

Следующие три категории методов анализа являются дедуктивными (inferential). Они выходят за пределы описания конкретной группы наблюдений, поскольку помогают сделать выводы из неполной информации, например суждение о большой группе населения, основываясь на информации по выборке. Формулирование вывода является важнейшим аспектом клинического исследования, а дедуктивные статистические значения представляют собой основу для формулирования этого вывода с необходимой степенью надежности.

Параметрические методы анализа используются для анализа нормально распределенных данных или данных из достаточно большой выборки. Параметрическими методами, о которых будет рассказано ниже, являются:

- двухвыборочный t-критерий (t-test);
- дисперсионный анализ и ковариационный анализ;
- корреляционный анализ;
- регрессионный анализ.

t-критерий, или критерий Стьюдента. Двухвыборочный t-критерий, или критерий Стьюдента используется при сравнении средних арифметических двух независимых выборок. Если у вас есть две независимые нормально распределенные выборки показателей эффекта, которые были измерены с использованием непрерывной переменной, а также если вы хотите установить, насколько значимо различие между их средними арифметическими, то вы можете использовать двухвыборочный t-критерий.

Показатели изменчивости.
Масса тела детей при рождении (килограммы)

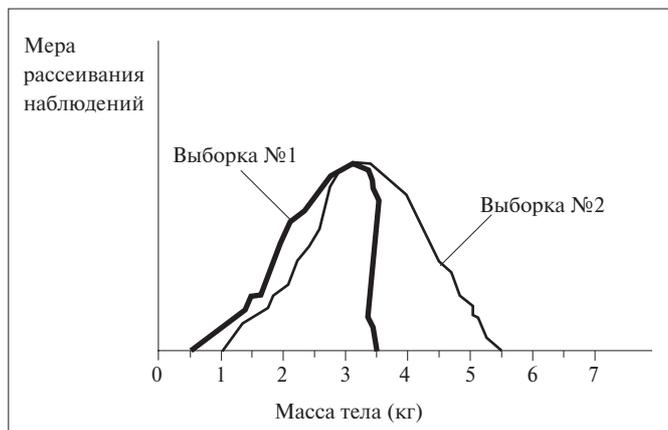


Рис. 2.

Например, в ходе клинического испытания нового лекарственного средства от астмы, наблюдаемое среднее арифметическое объема форсированного выдоха (ОФВ₁) в экспериментальной группе лечения превышает это же значение в группе плацебо. t-критерий дает вероятность того, что наблюдаемое различие в средних арифметических значениях двух выборок является следствием случайности.

Вероятность того, что различие является следствием случайности, называется значением вероятности (p-value). Если значение вероятности является небольшим, обычно менее 0,05, то можно сделать вывод, что наблюдаемое различие является следствием существующих различий между двумя курсами лечения, а не следствием случайности. Уровень значимости, обычно составляющий 0,05, допускает совершение ошибки первого рода (ложнопозитивной – false positive) менее чем в 5% случаев.

Уровень t-значения может быть как односторонним, так и двусторонним. Односторонний критерий включает в себя значения различий, которые превышают одно экстремальное значение (высокое) или другое экстремальное значение (низкое). Например, если бы кто-либо был заинтересован в том, чтобы доказать, что эффективность экспериментального курса лечения составляла не менее 10% от эффективности активного сравнительного лекарственного средства, то ему следовало бы использовать односторонний уровень значимости. С другой стороны, двусторонний критерий включает значения, которые превышают оба экстремальных значения (как высокое, так и низкое). Например, для доказательства эффективности изучаемого лекарственного средства при сравнении с плацебо использовался бы двусторонний уровень значимости. На примере ОФВ₁ t-критерий может быть использован для получения вывода, что увеличение в ОФВ₁ для экспериментальной группы лечения статистически значимо отличается от группы лечения плацебо. Таким образом, статистическая значимость означает, что наблюдаемое различие слишком велико для того, чтобы быть следствием случайности.

Двухвыборочный t-критерий требует, чтобы две выборки были независимыми. Если группа пациентов №1 получает лекарственное средство А, а группа пациентов №2 получает лекарственное средство В, то двухвыборочный t-критерий будет использован для сравнения средних арифметических показателей этих независимых выборок. Если же выборки были зависимыми, как, например, взятыми до и после замеров на одних и тех же лицах (попарно связанные наблюдения), то может быть использован *парный t-критерий*. Например, если лекарственное средство А назначалось группе пациентов, они прошли ликвидационный период («отмывочный»/washout period), а затем им назначили лекарственное средство В, то тогда используется парный t-критерий.

Дисперсионный анализ (ANOVA) (Analysis of Variance) может рассматриваться как расширенное применение

t-критерия в тех случаях, когда сравниваются средние арифметические показатели в более чем двух независимых выборках. Например, при оценке безопасности нового лекарственного средства сравниваются три различные дозы данного лекарственного средства. На основе ANOVA можно сказать, стало ли реальной причиной различия эффектов лечения между всеми тремя группами. С помощью ANOVA можно также анализировать различие в эффекте нескольких методов лечения на одну и ту же группу пациентов.

Для того чтобы использовать ANOVA, выборки должны быть независимыми с равными дисперсиями внутри каждой группы лечения.

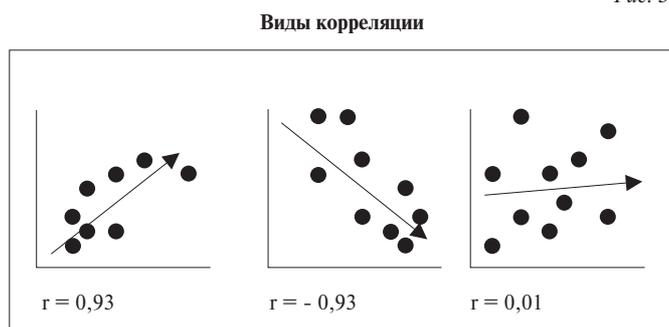
Ковариационный анализ (ANCOVA) (Analysis of Covariance). Часто переменная отклика (response variable) зависит от другой переменной. Например, изменение артериального давления зависит от значения исходного показателя артериального давления. Анализ переменной отклика относительно исходного значения переменной является примером *ковариационного анализа*. ANCOVA представляет собой прямое расширенное применение анализа ANOVA.

Корреляционный анализ (Correlation Analysis). В ходе клинических испытаний *корреляционный анализ* используется с целью изучения связи между переменной отклика (response variable) и любым количеством других переменных (ковариат – covariates). *Коэффициент корреляции Пирсона* (Pearson correlation coefficient) может быть вычислен с целью оценки выраженности этой связи, как, например, между пульсом во время упражнения по аэробике и пульсом в состоянии покоя. Параметрический корреляционный анализ описывает только линейные корреляции между двумя факторами, которые могут быть как позитивными, так негативными. Криволинейные связи измеряются с использованием других приемов.

На рис. 3 приведены три примера связей между двумя переменными и соответствующие коэффициенты корреляции *r*. Первое распределение демонстрирует положительную (позитивную) корреляцию, как, например, между ростом и массой тела. Второе распределение демонстрирует обратную (негативную) корреляцию, такую как между частотой пульса во время упражнений по аэробике и частотой пульса во время покоя. Третье распределение показывает небольшую корреляцию или ее отсутствие между переменными, как, например, в случае с диастолическим артериальным давлением (в ходе терапии антигипертензивным лекарственным средством) и возрастом пациента. Отсутствие корреляции покажет, что эффективность данного лекарственного средства не зависит от возраста.

Коэффициент корреляции (*r*) используется для определения того, существует ли связь между двумя переменными и степенью выраженности зависимости. В случае если показатель корреляции равен $r = -1$ или $r = +1$, то это означает линейную зависимость между

Рис. 3.



этимися переменными. Когда $r=0$, то никакой зависимости не существует вообще.

Дополнительные методы, называемые множественным корреляционным анализом, используются для оценки корреляции между многими переменными.

Регрессионный анализ (Regression Analysis). Еще одним способом выражения связи переменных является *регрессионный анализ*, который вычисляет уравнение связи между конкретными переменными. Когда величина ковариаты известна, то величину переменной отклика можно предсказать в соответствии с регрессионным уравнением. Регрессионный анализ тесно связан с корреляционным анализом и описывает связь между переменной отклика и ковариатами. Связь между более чем одной ковариатой и переменной отклика может рассматриваться при помощи множественных регрессионных методов.

Например, регрессионный анализ может быть использован для предсказания массы тела ребенка при рождении на основе массы тела матери до периода беременности. Если эти две переменные коррелированы, то масса тела матери до периода беременности может быть использована для более точного предсказания (оценки) массы тела ребенка при рождении.

Непараметрические методы анализа (Nonparametric Methods of Analysis). В то время как параметрические методы основаны на том предположении, что данные имеют определенное распределение, непараметрические методы не требуют подобных предположений. Непараметрические методы являются более устойчивыми и разносторонними, но соответствующую оценку эффекта курса лечения сложно интерпретировать.

Непараметрические методы заменяют фактические наблюдения рангами от самых низких до самых высоких. Различия между этими рангами в каждой группе лечения анализируются с использованием непараметрических методов для оценки того, существуют ли различия между этими группами.

U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test) (также известный как *критерий Уилкоксона (Wilcoxon Test)*) является непараметрическим аналогом t-критерия.

Анализ качественных данных. Специальные методы используются в том случае, когда переменная отклика

является частотой возникновения случаев (дихотомические переменные, если возможны лишь два значения отклика 0 и 1). Например, в некоторых исследованиях ответная реакция испытуемого определяется на основе порогового отклика переменной эффективности (например, повышение диастолического артериального давления на 10 мм рт. ст. или более). Другим примером является ситуация, при которой переменная отклика подпадает под одну из категорий клинического состояния, т.е. «улучшенное, то же самое или ухудшенное». Наиболее распространенными категориальными методами являются логистическая регрессия или логарифмические линейные модели. Такие данные обычно анализируются с помощью критерия «хи-квадрат» (Chi-square statistic).

Анализ выживаемости (Survival analysis). Другой известный и исключительно эффективный тип анализа, который используется в клинических исследованиях, называется *анализ выживаемости*. При его применении используются различные приемы.

В общем плане анализ выживаемости исследует время до возникновения случая, имеющего решающее значение. Как вытекает из самого названия, анализ выживаемости в исследовании может применяться для оценки периода выживания (времени до смертельного исхода) при некотором стечении обстоятельств. Такой анализ, однако, не ограничен проблемой выживания в буквальном смысле слова. Он может применяться для оценки временного показателя в отношении любого, заранее прогнозируемого случая или исхода, в частности для уяснения некоторой утерянной способности или ее восстановления. Данные клинического испытания могут быть представлены в форме наглядной таблицы или диаграммы выживаемости, фиксирующей время от момента включения пациента в исследование (или инициации применения препарата, подлежащего изучению) до конечной фазы случая. На схемах фиксируется временной период и замеряется время до появления признаков случая применительно к тем пациентам, у которых этот случай возникает. Те пациенты, которых данный случай не затрагивает, рассматриваются в качестве «просмотренных цензурой» (т.е. вычеркнутых) во время завершающей стадии исследования. Статистический критерий, такой как *логранговый критерий (log rank test)* (*критерий Мантеля-Хенцеля/Mantel-Haenszel Test*), определяет, являются ли группы различными по отношению к фактору распределения времени до возникновения случая.

Анализ выживаемости предназначен для определения важных различий в курсах лечения. Это осуществляется путем анализа всего процесса выживаемости, а не только путем простого анализа коэффициента выживаемости на заключительной стадии. Например, Кривая выживаемости А на рис. 4 показывает, что характеристика пятилетнего процесса выживаемости является одинаковой как для группы, получающей лечение с помощью исследуемого препарата, так и для

группы, получающей лечение с помощью хирургического вмешательства. Однако лечение с помощью исследуемого препарата явно эффективнее, так как количество пациентов, прошедших это лечение и проживших в течение более долгого времени, является большим. Анализ выживаемости как раз и свидетельствует об этом различии. Кривая выживаемости В на рис. 4 более сложная. Из рисунка следует, что продолжительность процесса исследования служит определителем того, будет ли лекарственное или хирургическое лечение признано более эффективным.

С помощью этого критерия можно определить, является ли различие во времени применительно к экспериментальной группе, в которой применяется исследуемый препарат, и группе плацебо, различием объективным или случайным. Этот же критерий применяется в онкологических исследованиях при сравнении временных параметров, предшествующих смертельному исходу, путем применения логрангового критерия.

Для оценки выживаемости также могут использоваться регрессионные приемы. Например, *регрессионная модель Кокса (Cox regression model)* представляет собой один из вариантов множественного регрессионного анализа, который дает возможность исследователю стратифицировать испытуемых в соответствии с ковариатами. Каждая страта затем анализируется на предмет числа выживших. С помощью этого приема подсчитывается относительный риск (коэффициент риска) по отношению к каждому уровню ковариаты. Многократный регрессионный анализ часто применяется в эпидемиологических исследованиях, изучающих влияние различных факторов на возникновение заболевания или излечение от него. Подобным же образом регрессионный анализ Кокса применяется по отношению

к ANCOVA. Он может использоваться в тех случаях, когда, например, возраст рассматривается в качестве ковариаты в процессе анализа выживаемости.

Ясно, что существует гораздо больше статистических критериев, чем те, которые были приведены выше, равно как и много других подходов, определяющих выбор того или иного критерия. *Цель этого введения состояла в том, чтобы дать некоторую общую информацию, знание которой помогало бы вам с большим эффектом обмениваться мнениями со специалистами по статистике по вопросам статистического анализа или по вопросам интерпретации получаемых результатов.*

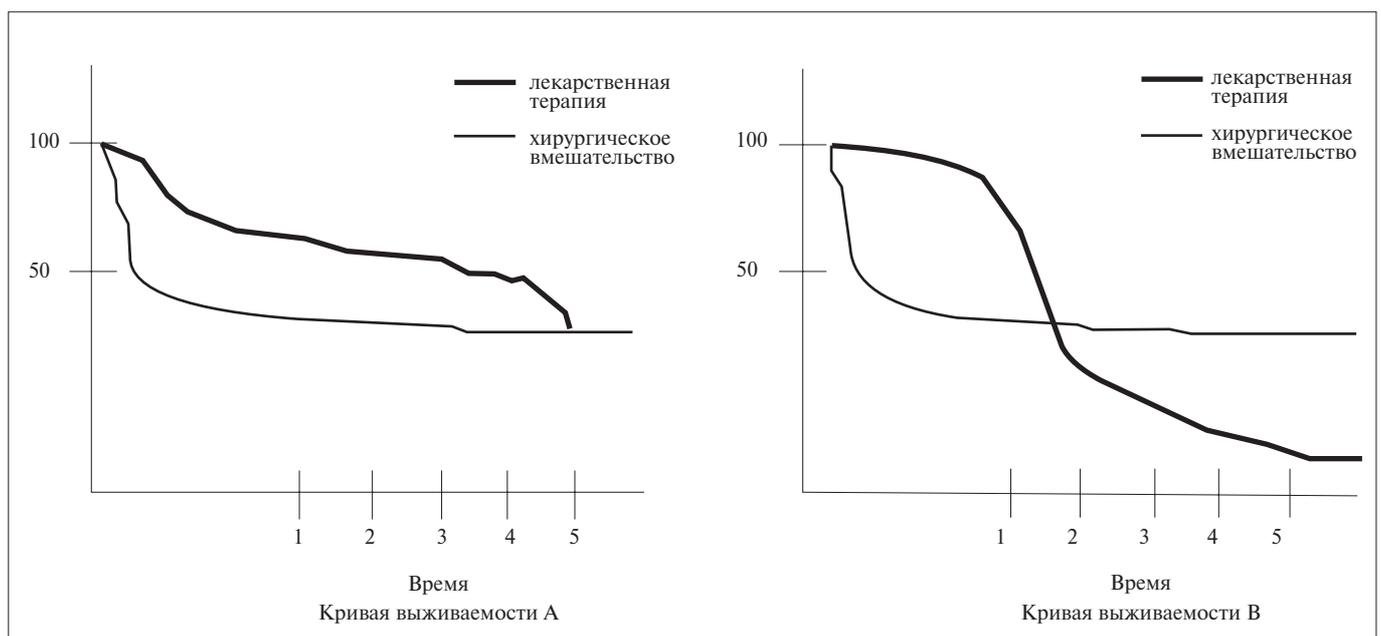
Промежуточный анализ (Interim Analysis). Промежуточный анализ до последнего времени считался противоречивым моментом, относительно которого в настоящее время достигнут некоторый консенсус. Прежде чем будет разъяснена установка по этому вопросу, изложенная в руководящих документах американской ассоциации фармацевтических исследователей и производителей (The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America/PhRMA), в этой статье будет освещен вопрос о природе существующего противоречия.

Исследователи-клиницисты иногда стремятся выполнить промежуточный анализ для получения информации, позволяющей сразу переходить к практической разработке исследуемых препаратов. Например, спонсор может пожелать использовать данные промежуточного анализа для принятия таких решений, как

- остановить ли разработку неэффективного лекарственного средства;
- остановить ли разработку лекарственного средства, обнаруживающего преждевременный токсический эффект;

Рис. 4.

Кривые выживаемости



- остановить исследования лекарственного средства, показывающего свою явно выраженную эффективность;
- ускорить утверждение курса лечения, дающего явно выраженный положительный эффект, особенно когда речь идет о заболеваниях, представляющих угрозу жизни.

Исследователи-клиницисты также стремятся получить предварительную информацию относительно прогнозируемых результатов исследования в целях ускорения работ по планированию. Промежуточный анализ может помочь спонсору составить план:

- по ресурсам, необходимым для регистрации препарата, его производства и продвижения на рынок, а также
- по моделированию будущих исследований.

Причина, по которой исследователи-клиницисты не проводят промежуточный анализ на каждом очередном исследовательском этапе, заключается в том, что за такой анализ им приходится платить определенную цену. В частности, промежуточный анализ повышает вероятность возникновения ошибки первого рода, что снижает статистическую значимость полученных результатов. К ошибке первого типа или ложно-положительной ошибке относится неверный вывод о том, что между курсами лечения имеет место различие, которое, однако, на самом деле отсутствует. Осуществление «многократных просмотров» (многократных промежуточных анализов) увеличивает вероятность нахождения различия за счет лишь одного влияния случайности. Поэтому в целях контроля над этим процессом необходимо, чтобы значение вероятности (p -значение), которое должно приниматься в расчет для достижения статистической значимости, было бы снижено. Из вышесказанного вытекают два момента:

- для фиксированного объема выборки требуется обнаружение большего различия между экспериментальными группами с целью достижения статистической значимости;
- для фиксированного различия между лечебными группами необходимо, чтобы объем выборки был увеличен, чтобы обеспечить статистическую значимость.

Руководящие указания PhRMA по промежуточному анализу. Американская ассоциация фармацевтических исследователей и производителей (PhRMA) в 1994 г. выпустила руководящие указания по промежуточному анализу, которые вносят ясность в то, когда требуется произвести корректировку значения вероятности при проведении заключительного анализа данных. Ассоциация считает, что решающим фактором для корректировки значения вероятности является то, будет ли остановлено исследование в результате проведения промежуточного анализа. **Например, вам не нужно корректировать значение вероятности (p -значение) при проведении заключительного анализа, если промежуточный анализ проведен в следующих целях:**

- для уточнения того, существует ли неожиданно возникшая проблема по вопросу безопасности (однако предполагается, что следствием этого не будет остановка исследования);
- для осуществления подхода к новому проекту или для принятия иного решения относительно последующего исследования или разработки другой темы, не относящейся к проводимому на данный момент исследованию, или
- для внесения изменений в проводимое на данный момент исследование (за исключением остановки исследования) для оперативной корректировки целей исследования.

Промежуточный анализ, проводимый в указанных выше целях, известен под названием «административный просмотр» («administrative look») и не требует корректировки значения вероятности (p -значения). Статистическая корректировка требуется *только* тогда, когда в исследование будут вноситься изменения, или оно будет остановлено по причине получения весомого результата на наиболее важном завершающем этапе исследования.

Политика некоторых фармацевтических фирм по вопросу промежуточного анализа. Некоторые западные фармацевтические фирмы разработали политику по отношению к проведению промежуточного анализа в соответствии с указаниями PhRMA. В обобщенном плане их подход включает требования, относящиеся к трем типам обстоятельств:

- когда исследование спланировано так, что предполагается его остановка (т.е. согласно планам исследования, проведение исследования будет остановлено при получении определенного типа результатов в итоге промежуточного анализа), необходимо придерживаться установленных статистических методов для:
 - корректировки значения вероятности (p -значения);
 - определения времени проведения анализа данных по параметру эффективности; и
 - определения правил остановки исследования на основании наблюдений за эффективностью.
- Когда исследование НЕ включает запланированной остановки (т.е. согласно планам исследования, оно проводится по полной программе независимо от результатов промежуточного анализа), проведение промежуточного анализа разрешается тогда, когда время его проведения и цель определены Протоколом. Протокол должен устанавливать:
 - тот момент в ходе исследования, когда будет проводиться промежуточный анализ;
 - рамки распространения полученных результатов;
 - корректировку, если она требуется, значения вероятности (p -значения) по отношению к завершеному исследованию (необходимо иметь в виду, что согласно руководящим указаниям PhRMA значе-

ние вероятности (р-значение) не подлежит коррекции при данных обстоятельствах).

- Когда исследование является изначально подтверждающим и имеет слабые шансы (или не имеет их вообще) каким-либо образом влиять на разработку планов для будущих исследований:
 - руководитель фирмы или руководитель проектной группы будет определять, является ли то или иное исследование таковым, и
 - только руководитель исследовательской группы может выступить с запросом о проведении промежуточного анализа исследования.

Процедуры фармацевтической фирмы, описывающие осуществление промежуточного анализа, являются достаточно специфичными для каждой фирмы и могут включать различные предостережения, например такие как:

- база данных должна быть хорошо определена и блокирована перед допуском для промежуточного анализа;
- отчеты о результатах не должны широко распространяться и, прежде всего, не доводиться до исследователей;
- результаты промежуточного анализа не раскрыва-

ются отдельным исследовательским центром, они также не могут доводиться до любого отдельного лица, желающего нарушить маскировку для раскрытия информации о каком-либо отдельном испытуемом. Данные о группе могут раскрываться;

- подлежат регистрации все даты проведения промежуточных анализов, а также изменений, вносимых в Протокол;
- все Поправки к Протоколу, передаваемые регулирующим органам, должны содержать информацию о том, являются ли внесенные изменения результатом промежуточного анализа. Если изменение не было результатом проведения промежуточного анализа, причины внесения этого изменения должны специально оговариваться с достаточной полнотой, чтобы это не относилось к промежуточному анализу.

Планы по проведению промежуточного анализа должны разрабатываться исходя из интересов реализуемого проекта в целом. Планирование проекта может стать результатом так называемого «административного просмотра» одного проведенного исследования, чтобы помочь осуществить планирование следующего исследования. Завершение проекта может также воспрепятствовать проведению промежуточного анализа, что

Таблица 1

Вспомогательные программные средства управления данными и анализа

Вспомогательные программные средства управления данными и анализа	Применение конкретного инструмента или результаты его применения
<i>Руководство по проекту</i> <i>Статистический анализ и стратегия отчетности</i>	<p>Характеристики, используемые для исследования основного показателя, представленного в проекте:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Переменные эффективности и безопасности, а также критерии их замера • Детальный подход к анализу • Критерии и правила управления сопряженностью признаков • Презентация результатов
<i>План управления данными</i>	<p>Характеристика процедур по управлению данными:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Указания по мониторингу данных • Указания по фиксированию данных <ul style="list-style-type: none"> – план базы данных – Формы изображения данных (таблицы) • Указания по проверке данных • Окончательного оформления базы данных <ul style="list-style-type: none"> – верификационные требования – критерии редактирования
<i>План статистического анализа</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Обеспечение эффективности, безопасности и другие мероприятия • Вариант статистического анализа в рамках проекта применительно к специфическим особенностям исследования; этот вариант включает план проведения промежуточного анализа • Форма для отображения статистических таблиц
<i>Программное обеспечение, редактирование, анализ и отображение данных исследования</i>	Электронная контрольная редакция, анализ и форматирование для отображения данных

Обзор требований, предъявляемым к статистическим критериям, и тип представляемой информации

Статистический критерий	Требования	Тип представляемой информации
Параметрические методы		
Двухвыборочный t-критерий	<ul style="list-style-type: none"> • Две или более независимые выборки • Нормальное распределение или большая выборка • Непрерывные переменные 	Оценивает значимость различий между средними арифметическими двух независимых выборок
Парный t-критерий	<ul style="list-style-type: none"> • Две (или более) связанные выборки • Нормальное, единообразное распределение • Непрерывные переменные 	Оценивает значимость различий между средними арифметическими двух зависимых выборок, таких как выборки измерений до и после замеров на одних и тех же испытуемых
ANOVA (дисперсионный анализ)	<ul style="list-style-type: none"> • Две и более независимые выборки • Нормальное распределение • Непрерывные переменные 	Оценивает значимость различий между всеми средними арифметическими двух и более независимых выборок
ANCOVA (ковариационный анализ)	<ul style="list-style-type: none"> • Две или более независимые выборки • Нормальное распределение • Непрерывные переменные 	Оценивает значимость различий между средними арифметическими двух или более выборок после принятия во внимание влияния одной или нескольких ковариат
Корреляционный анализ (коэффициент Пирсона)	<ul style="list-style-type: none"> • Две независимые выборки • Нормальное распределение 	Направление и степень выраженности линейной связи между выборками
Регрессионный анализ	<ul style="list-style-type: none"> • Одна выборка с одной переменной отклика и одним ковариатом 	Данные о прогнозируемой величине зависимой переменной, когда независимая переменная известна
Непараметрический метод		
U-критерий Манна-Уитни (критерий Вилкоксона)	<ul style="list-style-type: none"> • Две независимые выборки • Отсутствие допущений о распределении 	Оценивает, насколько значительно средние ранги наблюдений отличаются между сравнительными группами
<i>Анализ качественных данных</i>		
Хи-квадрат	<ul style="list-style-type: none"> • Данные типа - частота появления эффекта 	Оценивает, насколько значительно наблюдаемая частота отличается от ожидаемой частоты в случае отсутствия эффекта лечения
<i>Анализ выживаемости</i>		
Логранговый критерий (критерий Мантеля-Хенцеля)	<ul style="list-style-type: none"> • Временной интервал от точки отсчета до дискретного клинического случая 	Оценивает, насколько временной показатель до момента появления специфического случая различается в двух группах
Регрессионная модель Кокса	<ul style="list-style-type: none"> • Время до возникновения случая при наличии ковариат 	Те же данные, что и выше, с учетом корректировки на ковариаты

приведет к тому, что подтверждающие данные будут собраны без компромиссной мощности (compromising power). В процессе планирования вашего заключительного анализа необходимо рассмотреть все возможные в этой работе подходы. Необходимо рассмотреть возможность проведения промежуточного анализа. Следует, и это особенно важно, включать любые планы по проведению промежуточного анализа в Протокол исследования.

Кроме того, текущие регулирующие указания, касающиеся всех поднятых выше вопросов, должны постоянно рассматриваться и обсуждаться на основе консультаций.

Заключение. Планирование проведения анализа данных начинается в момент разработки плана исследования. Приводимые в табл. 1 вспомогательные программные средства анализа используются в деятельности по

управлению и планированию данных. Общая цель этих вспомогательных программных средств заключается в том, чтобы оптимизировать составление и оформление статистических компонентов в рамках отчета о клиническом исследовании, а также обеспечить единообразие формы во всех материалах различных отчетов.

Статистические критерии. В данной статье представлено описание некоторых статистических процедур, в частности описательных, параметрических и непараметрических. Условия для применения этих процедур и их общее значение обобщены в табл. 2.

Доверительные интервалы, касающиеся различий в лечении, должны быть подсчитаны относительно всех критериев, приведенных в табл. 2. Доверительные интервалы также могут использоваться для установления эквивалентности.

Проведение промежуточного анализа. Одна из проблем, возникающая при проведении анализа данных, с которой сталкивается каждый исследователь-клиницист, заключается в решении вопроса о том, нужно ли предварительно обрабатывать результаты исследования до того, как оно полностью завершено — иными словами, существует ли необходимость проведения промежуточного анализа. Обычно рекомендуется:

- проводить промежуточный анализ только в том случае, если это определено в Протоколе исследования;
- скорректировать значение вероятности (p -значение) в соответствии со статистическими стандартами, когда промежуточный анализ будет применяться для остановки исследования на раннем этапе при наблюдении ярко выраженной эффективности.

Abstract

The author covers the general issues of statistical tools usage in clinical trials. For example, study could be planned with three different objectives, to demonstrate that the experimental treatment preserves at least some fraction of the effect of the active control, to demonstrate that the treatment is not much less effective than the active control, or to demonstrate that the treatment is efficacious. Although various approaches were proposed in the literature, the analysis approaches can be roughly classified into few categories. The philosophy and issues of the various objectives, analysis methods and decision-making approaches are explored.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика // Пер. с англ. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
2. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. — М.: Медицина, 1978. — 296 с.
3. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев в медико-биологических исследованиях. — М.: Медицина, 1973. — 159 с.
4. Кимбл Г. Как правильно пользоваться статистикой. М.: Финансы и статистика, 1982. — 294 с.
5. Клинические испытания лекарств // Под ред. В.И.Мальцева, Т.К.Ефимцевой, Ю.Б.Белоусова, В.Н.Коваленко. Киев: Морион, 2002.
6. Колкот Э. Проверка значимости. — М.: Статистика, 1978. — 128 с.
7. Кохрен У. Методы выборочного исследования. — М.: Статистика, 1976. — 440 с.
8. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — Киев.: Морион, 2001. — 408 с.
9. Леонова М.В., Асецкая И.Л. Разработка Протокола и индивидуальной регистрационной карты исследования // Качественная клиническая практика, 2001, №2, с. 14-17.
10. Ликеш И., Ляга Й. Основные таблицы математической статистики. — М.: Финансы и статистика, 1985. — 356 с.
11. Мохов О.И. Объективизация достоверности при планировании и оценке результатов клинических исследований // Качественная клиническая практика, 2001, №2, с.19-25.
12. Мохов О.И., Белоусов Д.Ю. Методология планирования клинических исследований // Качественная клиническая практика, 2001, №1, с. 8-20.
13. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств // Под ред. Ю.Б. Белоусова. М., 2000.
14. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. — М.: ГЕОТАР-МЕД, 2001. — 256 с.
15. Сидоренко Е.В. Методы математической обработки в психологии. — СПб: СПЦ, 1996.
16. Справочник по прикладной статистике: В 2 т. Пер. с англ. Под ред. Э.Ллойда, У.Ледермана, Ю.Н.Тюрин. — М.: Финансы и статистика, 1989. — Т. 1. — 510 с.
17. Терентьев П.В., Ростова Н.С. Практикум по биометрии. — Л.: Изд-во ЛГУ, 1977. — 152 с.
18. Тюрин Ю.Н. Непараметрические методы статистики. — М.: Знание, 1978. — 64 с.
19. Тюрин Ю.Н., Макаров А.А. Статистический анализ данных на компьютере. — М.: ИНФРА-М, 1988. — 528 с.
20. Флейс Дж. Статистические методы для изучения долей и пропорций. — М.: Финансы и статистика, 1989.
21. Флетчер Р.С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы документальной медицины. — М.: Медиасфера, 1998. — 352 с.
22. Хилл А. Основы медицинской статистики. — М.: Медгиз, 1958. — 306 с.
23. Холлендер М., Вульф Д.А. Непараметрические методы статистики. — М.: Медицина, 1985. — 464 с.
24. Эльясберг П.Е. Измерительная информация: сколько ее нужно? Как ее обрабатывать? — М.: Наука, 1983. — 208 с.

Исследование миллиона женщин

И.С. Явлов

Научно-исследовательский институт физико-химической медицины,
лаборатория клинической кардиологии, центр по атеросклерозу, г. Москва

Результаты рандомизированных контролируемых исследований и исследований, предназначенных для наблюдения, указывают на увеличение частоты возникновения рака молочной железы (РМЖ) у женщин, недавно использовавших или продолжающих использовать заместительную гормональную терапию (ЗГТ). Для выяснения влияния ЗГТ на смертность от РМЖ и значения особенностей ЗГТ в широкой врачебной практике у женщин среднего возраста было предпринято когортное исследование миллиона женщин (Million Women Study).

С 1996 по 2001 гг. всем женщинам Великобритании в возрасте 50-64 лет в дополнение к рутинной маммографии предлагалось заполнить специально разработанный опросник. Пациенты классифицировались согласно факту использования ЗГТ, особенностям ЗГТ (препараты, дозы, способы введения, продолжительность использования), состоянию менструальной функции и другим значимым факторам. Больные с диагностированным раком в исследование не включались.

За 3 года было включено 1 084 110 женщин, средний возраст которых составил 55,9 лет. Было зарегистрировано 9364 случая инвазивного РМЖ (средняя длительность наблюдения — 2,6 лет) и 637 смертей от РМЖ (средняя длительность наблюдения — 4,1 года). Среднее время до диагностики РМЖ составило 1,2 года после включения, от постановки диагноза до смерти — 1,7 лет.

В целом относительный риск инвазивного РМЖ зависел от состояния менструальной функции: у никогда не использовавших ЗГТ в сравнении с пременопаузальными женщинами он составил 0,75 (95% границы доверительного интервала [ДИ] 0,68-0,72) для женщин в период перименопаузы и 0,63 (95% ДИ 0,58-0,58) в постменопаузе. В основной анализ были включены только женщины в постменопаузе (828 923 человека).

При учете данных, сообщенных при включении в исследование, риск РМЖ у женщин в постменопаузе, продолжавших использовать ЗГТ в сравнении с никогда не применявшими такого лечения, составил 1,66 (95% ДИ 1,58-1,75; $p < 0,0001$). Среди прекративших ЗГТ относительный риск был слегка повышен только у получавших препараты в предшествующий 1 год (1,14; 95% ДИ 1,01-1,28; $p = 0,03$) и не отличался от никогда не получавших ЗГТ при больших сроках после ее прекращения. Среди продолжавших ЗГТ относительный риск РМЖ был наивысшим у принимавших комбинированные эстроген-прогестагенные препараты — 2,00 (95% ДИ 1,88-2,12; $p < 0,0001$); для принимавших эстрогены от составлял 1,30 (95% ДИ 1,21-1,40; $p < 0,0001$), тиболон — 1,45 (95% ДИ 1,25-1,68; $p < 0,0001$). Относительный риск РМЖ возрастал с увеличением общей продолжительности использования ЗГТ и не зависел от состава эстроген и прогестаген-содержащих препаратов, способа введения эстроген-содержащих препаратов (внутрь, трансдермально, имплантация) и режима приема комбинированных эстроген-прогестагенных препаратов (последовательный, постоянный).

В сравнении с никогда не использовавшими ЗГТ, риск умереть от РМЖ был выше у женщин, при включении в ис-

следование сообщивших о продолжении приема гормональных заместительных препаратов (1,22; 95% ДИ 1,00-1,48; $p = 0,05$), и не увеличивался у получавших их в прошлом. Малое число неблагоприятных исходов не позволило провести более детальный анализ.

В развитых странах у женщин в возрасте 50-65 лет, никогда не использовавших ЗГТ, предполагаемая частота возникновения инвазивного РМЖ составляет 32 на каждую 1000. Ожидается, что 5-летнее использование ЗГТ, начиная с 50-летнего возраста, к 65 годам приведет к дополнительному возникновению 1,5 (95% ДИ 0-3) РМЖ при использовании эстроген-содержащих препаратов и 6 (95% ДИ 5-7) РМЖ при использовании эстроген-прогестагенных препаратов. При 10-летнем применении это увеличение может составить 5 (95% ДИ 3-7) и 19 (95% ДИ 18-20) случаев соответственно.

Основной причиной назначения комбинированных эстроген-прогестагенных препаратов вместо эстроген-содержащих является доказанное увеличение риска рака эндометрия при использовании последних. В развитых странах частота рака эндометрия у женщин в возрасте 50-64 года составляет около 5 на каждую 1000. При 5-летнем применении эстроген-содержащих препаратов ожидается увеличение частоты этого заболевания на 4 на каждую 1000 леченных, при 10-летнем применении — до 10 на каждые 1000. Эстроген-прогестагенным лекарственным средствам такое влияние не свойственно (риск, возможно, больше при последовательной схеме приема, но вряд ли превышает два дополнительных случая на каждую 1000 леченных при 10-летнем приеме). Полагают, что при сопоставлении риска рака эндометрия при назначении эстроген-содержащих препаратов и риска исключительно РМЖ при приеме комбинированных препаратов, применение последних у женщин с сохраненной маткой имеет мало преимуществ — частота возникновения рака в любом случае составит 5-6 на 1000 при 5-летней ЗГТ и 15-19 на 1000 при 10-летней ЗГТ. На основании имеющихся данных количество дополнительных смертей от РМЖ, связанных с ЗГТ, оценить нельзя.

При обсуждении накопленных фактов о связи ЗГТ с риском РМЖ врачам рекомендуют отказаться от применения ЗГТ. При наличии симптомов, связанных с постменопаузой, назначать ЗГТ предложено только в отдельных случаях, после хорошо информированного решения больного и не дольше, чем на 3-6 мес. Полагают, что женщины, находящиеся на ЗГТ, должны как можно скорее ее прекратить. Советуют использовать альтернативные пути воздействия на патологические процессы, послужившие причиной назначения ЗГТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
2. *Lagro-Janssen T., Rosser W.W., van Well C.* Breast cancer and hormone-replacement therapy: up to general practice to pick up the pieces. *Lancet* 2003; 362: 414-415.

Результаты исследования EUROPA

Ю.Б. Белоусов

Кафедра клинической фармакологии РГМУ, Москва

Сердечно-сосудистые заболевания, в основном ишемическая болезнь сердца (ИБС), являются ведущей причиной смертности в большинстве стран мира [1]. За последние несколько десятилетий прогресс профилактики и лечения этих заболеваний привел к значительному улучшению прогноза для больных [2, 3]. Тем не менее, риск развития сердечно-сосудистых осложнений остается высоким, и, несмотря на применение аспирина, статинов и β -блокаторов, прогрессирование заболевания может быть остановлено лишь у небольшой доли больных [4]. Необходимы более эффективные средства вторичной профилактики, и иАПФ могут заполнить эту важную нишу. Данные препараты эффективно снижают заболеваемость и смертность больных с сердечной недостаточностью, нарушением функций левого желудочка, артериальной гипертонией, больных с анамнезом инфаркта миокарда (ИМ) и других больных из групп высокого риска [5-11]. Результаты ранее проведенных исследований ингибиторов АПФ позволяют предположить, что эти препараты могут снижать частоту ИМ и потребность в реваскуляризации среди больных с сердечной недостаточностью и нарушением функции левого желудочка [12, 13]. Исследование профилактики кардиологических осложнений (исследование HOPE) подтвердило благоприятный эффект иАПФ у больных в возрасте 55 лет и старше, имеющих высокий риск развития острых сердечно-сосудистых осложнений на фоне сахарного диабета, артериальной гипертонии, инсульта или периферических сосудистых заболеваний [11]. Помимо снижения АД, ингибиторы АПФ оказывают прямое кардиопротективное действие за счет снижения уровня ангиотензина II и повышения доступности брадикинина [14]. Следовательно, торможение активности АПФ может оказывать антиатеросклеротическое действие, ослаблять формирование неоинтимы, улучшать функцию эндотелия и фибринолиз, стабилизировать бляшки [15-17]. В моделях на животных иАПФ вызывали обратное развитие атеросклероза [18]. Такой широкий спектр антиатеросклеротического действия иАПФ позволяет предположить, что эти препараты могут применяться у всех больных с ИБС, а не только у больных с нарушением функции левого желудочка, сердечной недостаточностью или высоким риском развития острых атеросклеротических осложнений [11-15].

Может ли иАПФ - периндоприл - уменьшать частоту острых сердечно-сосудистых осложнений у больных из группы низкого риска, имеющих стабильную ишемическую болезнь сердца без признаков сердечной недостаточности? Для этого было проведено рандомизированное многоцентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование EUROPA (The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators) [31], в котором изучалась способность иАПФ — периндоприла - уменьшать смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, частоту ИМ и остановки сердца в широкой популяции больных со стабильной ИБС, не имеющих сердечной недостаточности или выраженной артериальной гипертонии. В исследовании использовался длительно действующий иАПФ периндоприл, так как помимо гипотензивного, он обладает подтвержденным противоишемическим и антиатерогенным действием, а также влияет на процесс ремоделирования миокарда [19-23].

Пациенты и методы

Пациенты. В период с октября 1997 по июнь 2000 г. проводился отбор в исследование мужчин и женщин в возрасте 18 лет и старше, не имевших клинических признаков сердечной недостаточности, но страдающих ИБС, что подтверждалось наличием в анамнезе ИМ (более чем за 3 мес. до скрининга), проведением чрескожной или хирургической реваскуляризации коронарной артерии (более чем за 6 мес до скрининга), либо ангиографическим подтверждением сужения одной или нескольких коронарных артерий по крайней мере на 70%. Мужчины также включались в исследование при наличии у них в анамнезе боли в груди и положительных результатов электро- и эхокардиографии или тестирования с физической нагрузкой. В исследование не включали больных с клиническими призна-

ками сердечной недостаточности, планируемой реваскуляризацией сосудов, артериальной гипотонией (систолическое давление в положении сидя <110 мм рт.ст.), неконтролируемой артериальной гипертонией (систолическое АД >180 мм рт.ст. или диастолическое АД >100 мм рт.ст., либо оба эти признака одновременно), почечной недостаточностью (креатинин >150 мкмоль/л), уровнем калия в сыворотке крови > 5,5 ммоль/л, а также больных, принимавших иАПФ менее чем за 1 мес. до скрининга.

От всех больных было получено информированное согласие на участие в исследовании.

Методы. Во вводном периоде (run-in period) в течение 2 нед. все включенные в исследование больные перорально принимали периндоприл в дозе 4 мг 1 раз в день (по утрам) в дополнение к обычно принимаемым лекарствам. Если эта доза хорошо переносилась, то за-

тем в течение 2 нед. больные таким же образом принимали препарат в дозе 8 мг 1 раз в день. Больные старше 70 лет в 1-ю нед. получали периндоприл в дозе 2 мг 1 раз в день, во 2-ю нед. — в дозе 4 мг 1 раз в день, а в последние 2 нед. — в дозе 8 мг 1 раз в день. После окончания пробного периода больных случайным образом распределяли в группы, которые по крайней мере 3 года должны были принимать либо периндоприл (8 мг = 2 таблетки 1 раз в день), либо плацебо. При плохой переносимости эта доза могла быть снижена до 4 мг 1 раз в день (рис. 1).

Больных обследовали через 3 и 6 мес. после начала лечения, а затем каждые 6 мес. При этом с помощью стандартного сфигмоманометра измеряли АД 2 раза после минимум 5 мин. отдыха. Кроме того, определяли частоту сердечных сокращений в положении сидя, а также измеряли концентрацию натрия, калия и креатинина в сыворотке крови в пробном периоде, в момент рандомизации и затем 1 раз в год.

Основным регистрируемым показателем являлся суммарный показатель смертности от сердечно-сосудистых причин, частоты нефатального ИМ или остановки сердца с успешной реанимацией. Дополнительными регистрируемыми показателями являлись: суммарный показатель общей смертности, частоты нефатального ИМ, частоты госпитализаций по по-

ду нестабильной стенокардии и частоты остановки сердца с успешной реанимацией; суммарный показатель смертности от сердечно-сосудистых причин и частоты нефатального ИМ, а также частота индивидуальных компонентов этих суммарных показателей, частота реваскуляризации (шунтирования коронарной артерии или чрескожной реваскуляризации), инсульта и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Диагноз ИМ устанавливали по критериям Европейского общества кардиологов и Американской коллегии кардиологии [25].

Указанное выше определение основного регистрируемого показателя было принято к моменту окончания исходно установленного срока наблюдения. До этого в качестве основного регистрируемого показателя исходно был установлен суммарный показатель общей смертности, частоты нефатального ИМ, нестабильной стенокардии или остановки сердца с успешной реанимацией. Это изменение протокола было обусловлено следующими причинами. Во-первых, в клиническую практику были внедрены новые, более точные и чувствительные методы выявления ИМ у больных с острыми коронарными симптомами. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов и Американской коллегии кардиологии, всех больных с повышенным уровнем маркеров некроза

Рис. 1.

Схема исследования EUROPA

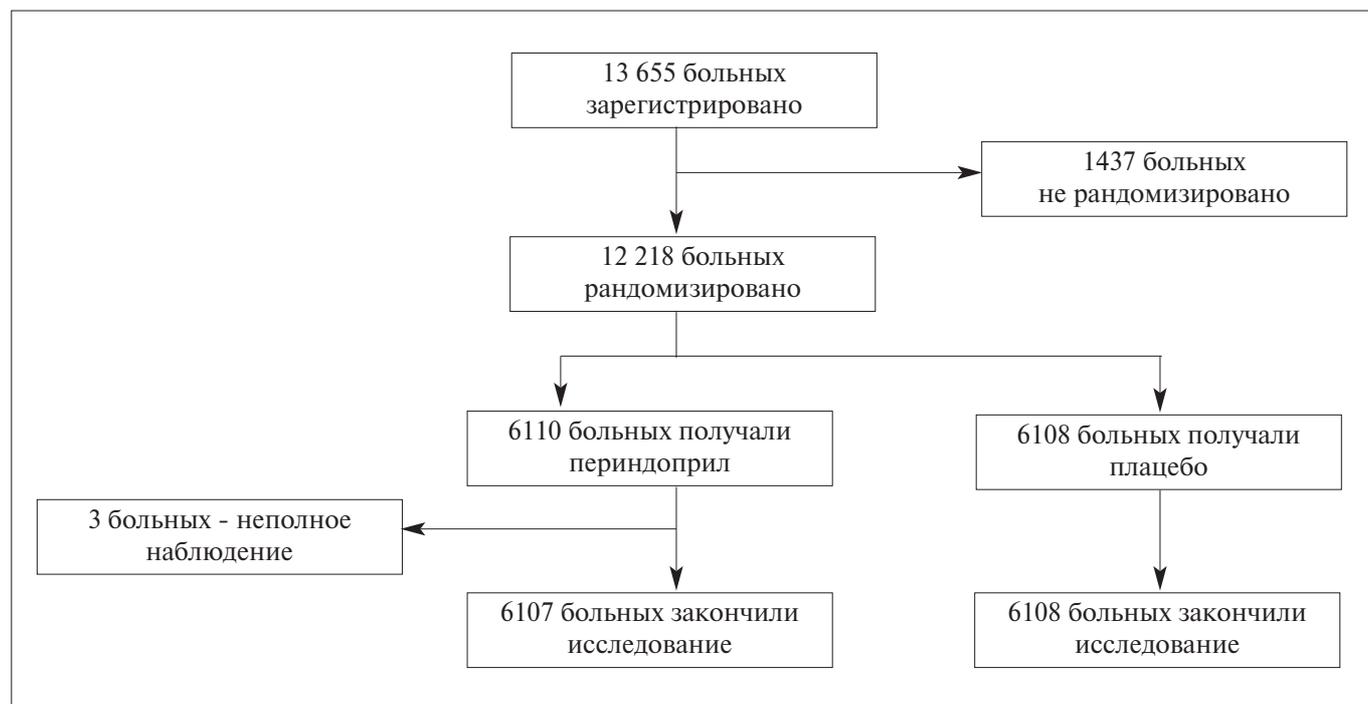


Таблица 1

Исходные характеристики больных

Показатель	Периндоприл (n=6110)	Плацебо (n=6108)
Средний (SD) возраст (лет)	60 (9)	60 (9)
Женщины (%)	884 (14,5%)	895 (14,7%)
Наличие в анамнезе ишемической болезни сердца		
<i>инфаркт миокарда</i>	3962 (64,9%)	3948 (64,7%)
<i>чрескожная коронарная ангиопластика</i>	1773 (29,0%)	1800 (29,5%)
<i>аорто-коронарное шунтирование</i>	1790 (29,3%)	1797 (29,4%)
Наличие ишемической болезни сердца, подтвержденное		
<i>ангиографически (стеноз >70%)</i>	3693 (60,4%)	3696 (60,5%)
<i>положительный результат теста с нагрузкой (для мужчин)</i>	1380 (22,6%)	1422 (23,3%)
Наличие в анамнезе инсульта или ПНМК	210 (3,4%)	199 (3,3%)
Периферическая ангиопатия	432 (7,1%)	451 (7,4%)
Артериальная гипертензия*	1650 (27,0%)	1662 (27,2%)
Сахарный диабет	721 (11,8%)	781 (12,8%)
Гиперхолестеринемия**	3869 (63,3%)	3868 (63,3%)
Сопутствующие препараты		
<i>антитромбоцитарные препараты</i>	5613 (91,9%)	5662 (92,7%)
<i>гиполипидемические препараты</i>	3534 (57,8%)	3499 (57,3%)
<i>β-блокаторы</i>	3790 (62,0%)	3745 (61,3%)
<i>блокаторы кальциевых каналов</i>	1935 (31,7%)	1891 (31,0%)
<i>нитраты</i>	2613 (42,8%)	2629 (43,0%)
<i>диуретики</i>	555 (9,1%)	573 (9,4%)
Средняя (SD) частота сердечных сокращений (уд/мин)	68 (10)	68 (10)
Среднее (SD) систолическое АД (мм рт. ст.)	137 (16)	137 (15)
Среднее (SD) диастолическое АД (мм рт. ст.)	82 (8)	82 (8)

Примечание. Если не указано иначе, данные представлены как проценты. ПНМК - преходящее нарушение мозгового кровообращения.

* - АД >160/95 мм рт. ст. или прием гипотензивных препаратов. ** - холестерин >6,5 ммоль/л или прием гиполипидемических препаратов.

миокарда (креатинкиназа-МВ, сердечный тропонин Т или сердечный тропонин I) следует рассматривать как имеющих ИМ и отличать их от больных с нестабильной стенокардией без некроза миокарда [25]. Нестабильная стенокардия без некроза миокарда больше не считалась значимым показателем, учитывая субъективность этого диагноза и его благоприятный прогноз; соответственно это состояние было исключено из списка основных регистрируемых показателей. Во-вторых, доля смертности от сердечно-сосудистых причин в общей смертности больных в группе пе-

риндоприла оказалась ниже ожидавшейся (примерно 60%). Поскольку торможение активности АПФ, вероятно, не влияет на смертность от несердечно-сосудистых причин, исследователи в основной регистрируемый показатель включили смертность от сердечно-сосудистых причин вместо общей смертности. Исходно установленный основной регистрируемый показатель остался первым дополнительным регистрируемым показателем. Эти изменения были согласованы с Наблюдательным советом исследования EUROPA в январе 2002 г. – более чем за 1 год до окончания исследования,

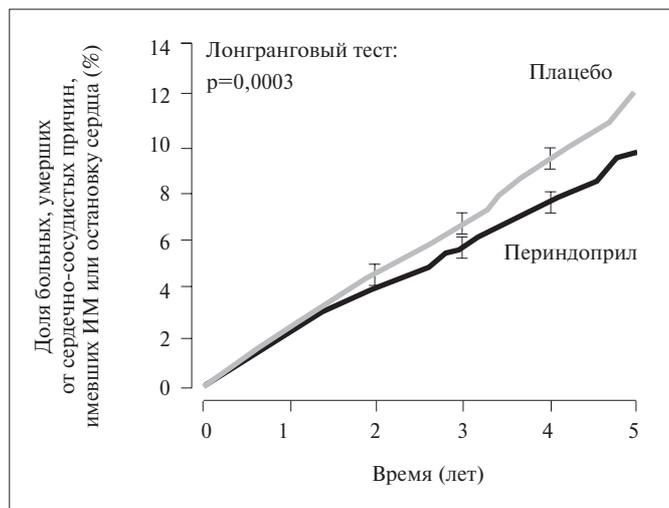
Таблица 2

Причины прекращения лечения

Причина	Периндоприл (n=6110)	Плацебо (n=6108)
Кашель	162 (2,7%)	32 (0,5%)
Снижение давления	60 (1,0%)	17 (0,3%)
Почечная недостаточность	20 (0,3%)	16 (0,3%)
Непереносимость	144 (2,4%)	80 (1,3%)
Появление регистрируемого клинического события	376 (6,2%)	460 (7,5%)
Повышение давления	22 (0,4%)	46 (0,8%)
Отказ больного	261 (4,3%)	257 (4,2%)
Другое	347 (5,7%)	359 (5,9%)
Всего	1391 (22,8%)	1266 (20,7%)

Рис. 2

Срок до появления первого основного регистрируемого события (серьезные неблагоприятные явления указаны) [31]



Количество пациентов с риском						
Плацебо	6108	5943	5781	5598	4450	71
Периндоприл	6110	5957	5812	5653	4515	64

когда его результаты еще не были известны. При новом основном регистрируемом показателе требовалось зарегистрировать дополнительно 775 острых состояний, чтобы выявить относительное снижение частоты этого показателя на 21% при статистической чувствительности по крайней мере 90%. Чтобы набрать в исследование необходимое количество больных, предполагаемый срок исследования был продлен на 1 год. У всех больных последнее посещение врача (или контакт с ним) должно было состояться в период с 1 октября 2002 по 30 апреля 2003 г.

Независимый комитет по анализу клинических данных сопоставлял все сведения о подозреваемых острых состояниях с первичными материалами, а Независимый совет по контролю данных о безопасности рассматривал полученные результаты 4 раза в ходе исследования.

Статистический анализ. В логранговом тесте, который проводился с учетом всех больных, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата, анализировался срок до появления первого основного регистрируемого события. Кумулятивное накопление случаев острых сердечно-сосудистых состояний со временем оценивали по методу *Каплан-Мейера*. Для оценки снижения риска появления основного и дополнительных регистрируемых клинических событий использовали модель Кокса. В двух группах больных сравнивали частоту развития острых состояний с доверительным интервалом 95% вероятности (ДИ =95%).

В подгруппах больных с определенными клиническими характеристиками также проводили описательный анализ основного регистрируемого показателя. Во всех анализах учитывали всех больных, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата. Для учета результатов четырех промежуточных анализов [26] был установлен уровень значимости отличия основного показателя 0,41. Для других показателей отличие было достоверно при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование было включено 13 655 больных; из них 8775 (64%) имели в анамнезе ИМ, 8302 (61%) ранее подвергались ангиографии из-за выраженного стеноза сосудов, 7550 (55%) проводилась реваскуляризация и 1670 (12%) имели сахарный диабет. В исследование были включены 603 (5%) мужчины, имевших только положительный результат теста с физической нагрузкой. После вводного периода была проведена рандомизация 12 218 больных, в том числе 10 439 (85%) мужчин и 1779 (15%) женщин (рис. 1). Причинами того, что часть включенных в исследование больных не была рандомизирована, являлись:

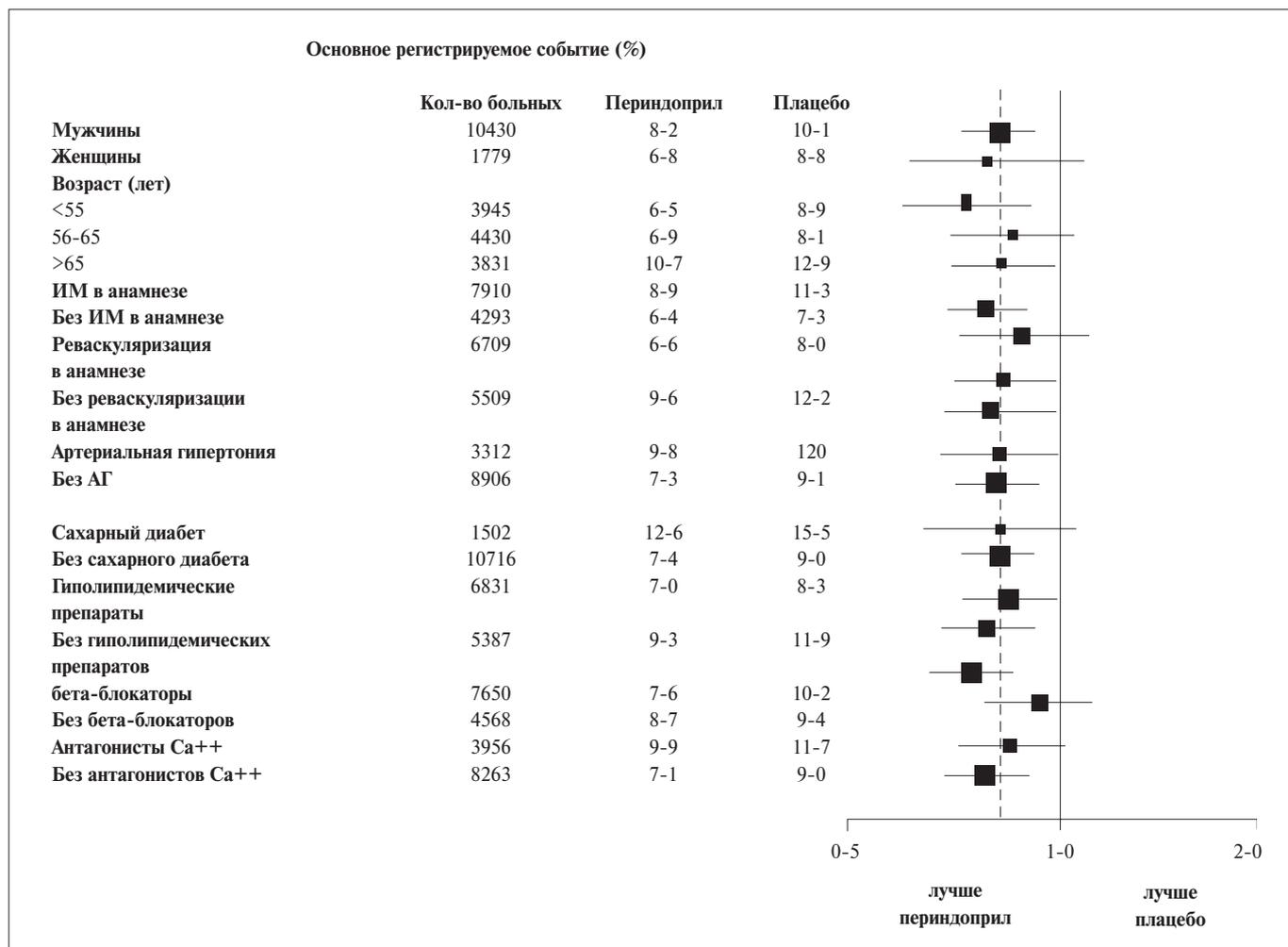
- появление гипотонии (290),
- повышение концентрации калия или креатинина в крови (149),
- другие симптомы непереносимости (332),

Таблица 3

Частота основного и некоторых дополнительных регистрируемых событий

Регистрируемые события	Периндоприл (n=6110)	Плацебо (n=6108)	Снижение относительного риска	p
Смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ или остановка сердца	488 (8,0%)	603 (9,9%)	20% (9-29)	0,0003
Смерть от сердечно-сосудистых причин	215 (3,5%)	249 (4,1%)	14% (-3 - 28)	0,107
Несмертельный ИМ	295 (4,8%)	378 (6,2%)	22% (10-33)	0,001
Остановка сердца	6 (0,1%)	11 (0,2%)	46% (-47 - 80)	0,22
Общая смертность, нефатальный ИМ, нестабильная стенокардия или остановка сердца	904 (14,8%)	1043 (17,1%)	14% (6-21)	0,0009
Общая смертность	375 (6,1%)	420 (6,9%)	11% (-2 - 23)	0,1
Частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности	63 (1,01%)	103 (1,7%)	39 (17-56)	0,002

Благоприятное влияние периндоприла на основной регистрируемый показатель в заранее определенных подгруппах больных



Примечание. ИМ - инфаркт миокарда; размер квадратов пропорционален количеству больных в данной подгруппе. ---- - пунктирная линия обозначает общий относительный риск.

- развитие серьезных острых клинических состояний (75),
- плохое соблюдение лечения (80),
- невыполнение критериев включения/исключения (44),
- отзыв согласия на участие в исследовании (9);
- в 446 случаях причина отсутствия рандомизации не указана, а еще 12 больных вовсе не были рандомизированы.

Средний срок наблюдения составил 4,2 года. В течение исходно установленного срока наблюдения регистрируемые события были выявлены у всех, кроме 3, больных. 1588 (13%) больных не приняли участия в продолжении исследования, необходимость которого была вызвана изменением основного регистрируемого показателя (эти больные не смогли или не захотели начать или продолжить прием исследуемого препарата).

Средний возраст больных составил 60 лет (SD=9), из них 7910 (65%) имели в анамнезе ИМ, 5709 (55%) ранее подвергались ангиографии, реваскуляризации

или обеим процедурам, 1670 (12%) имели подтвержденный сахарный диабет в анамнезе или принимали противодиабетические препараты в момент исследования, 3312 (27%) — артериальную гипертензию (АД>160/85 мм рт.ст. или принимали гипотензивные препараты) и 7737 (63%) - гиперхолестеринемию (уровень холестерина >6,5 ммоль/л или принимали гиполипидемические препараты) (табл. 1). В момент рандомизации у 81% больных не было стенокардии, у 17% был диагноз стенокардии (II степень по классификации Канадского общества по изучению сердечно-сосудистых заболеваний, CCS), а у 2% - стенокардия средней тяжести или тяжелая (III-IV степени по классификации CCS). 1,3% больных имели в анамнезе застойную сердечную недостаточность, но ни у одного больного не было клинических признаков сердечной недостаточности. По классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), у 10% боль-

ных выявили сердечную недостаточность I степени, но ни у одного больного не было более тяжелой сердечной недостаточности по этой классификации. В момент рандомизации 92% больных принимали антиромбоцитарные препараты, 62% - β-блокаторы, а 58% - гиполипидемические препараты. При регистрации через 3 года сопутствующие препараты принимали 11 547 (95%) больных: 91% больных принимал антиромбоцитарные препараты, 63% - β-блокаторы, а 69% - гиполипидемические препараты.

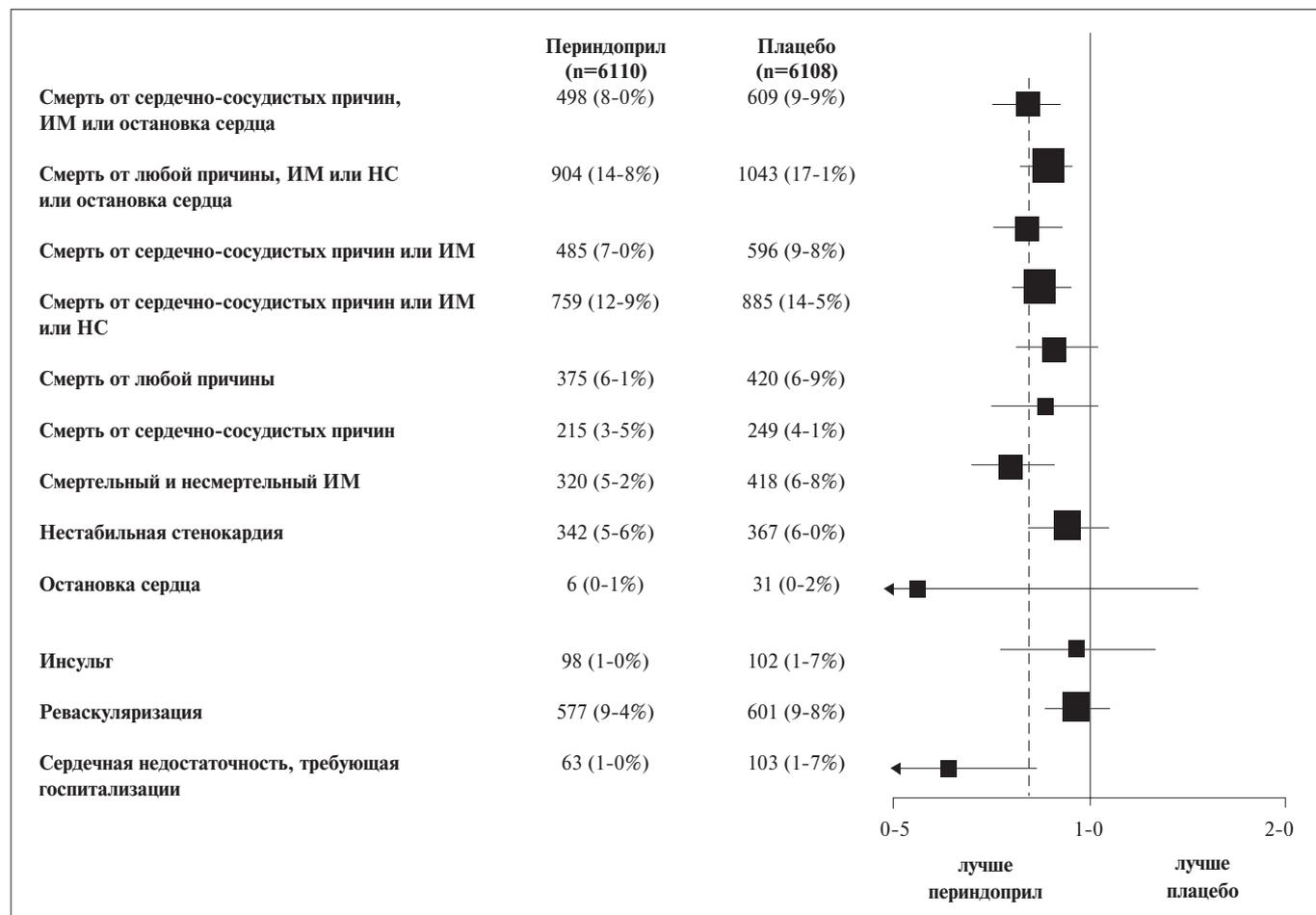
В течение вводного периода, в котором все больные получали периндоприл, среднее АД уменьшилось с 137/82 до 128/78 мм рт.ст. После рандомизации систолическое и диастолическое АД у больных, получавших периндоприл, оставалось стабильным, и в период лечения с двойным слепым контролем среднее АД у больных, получавших плацебо, было на 5/2 мм рт.ст. (SD 15/9) выше, чем у больных, получавших периндоприл. В этом периоде исследуемый препарат хорошо переносился (табл. 2). Среди больных, которым назначали периндоприл и пла-

цебо, через 3 года препараты продолжали принимать соответственно 81 и 84% больных. Большинство больных, которым было назначено получать периндоприл, через 3 года препарат принимали в исходной дозе 8 мг и только 7% больных за это время перешли на меньшую дозу 4 мг. Средний срок приема препарата составил 3,7 года при среднем сроке наблюдения 4,2 года.

Применение периндоприла сопровождалось значительным уменьшением основного регистрируемого показателя (суммарного показателя смертности от сердечно-сосудистых причин, частоты нефатального ИМ или остановки сердца с успешной реанимацией) ($p=0,0003$; рис. 2). Основное регистрируемое событие выявлено у 488 (8%) больных, получавших периндоприл, и у 603 (10%) больных, получавших плацебо. Это соответствует снижению относительного риска на 20% (ДИ95% 9-29; табл. 3). Благоприятный эффект периндоприла начинал проявляться через 1 год лечения (относительное снижение риска 10%, $p=0,35$) и в ходе исследования постепенно усиливался.

Рис. 4

Благоприятное влияние периндоприла на основной и некоторые дополнительные регистрируемые показатели



Примечание. ИМ - инфаркт миокарда; ИС - нестабильная стенокардия. Размер квадратов пропорционален количеству больных в данной подгруппе. --- - пунктирная линия обозначает общий относительный риск.

Благоприятный эффект периндоприла по основному регистрируемому показателю наблюдался во всех ранее выделенных подгруппах больных, хотя в некоторых подгруппах этот эффект не достигал уровня статистической значимости (рис. 3). Результат лечения улучшался во всех возрастных группах, у больных с артериальной гипертонией, сахарным диабетом или ИМ в анамнезе или без этих заболеваний. Важно отметить, что эффект также наблюдался среди больных, принимавших гиполипидемические препараты и β -блокаторы. Большинство больных (>90%) также принимали антитромбоцитарные препараты (в основном аспирин).

По сравнению с плацебо, применение периндоприла сопровождалось уменьшением всех дополнительных регистрируемых показателей, хотя для некоторых показателей это различие не достигало уровня статистической значимости (рис. 4). В частности, наблюдалось снижение на 14% (ДИ=95% 6-21) суммарного показателя общей смертности, частоты нефатального инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии или остановки сердца ($p=0,0009$), который был принят исходно в качестве основного регистрируемого показателя. Общая смертность больных при применении периндоприла была снижена по сравнению с плацебо на 11%, но это отличие было статистически недостоверно. Потребность в реваскуляризации, инсульт и сердечная недостаточность наблюдались нечасто - соответственно в 9,6, 16 и 1,4% случаев. Применение периндоприла значительно (на 39%, ДИ=95% 17-56, $p=0,002$) снижало частоту госпитализаций по поводу сердечной недостаточности.

Обсуждение

Исследователи обнаружили достоверное благоприятное действие периндоприла в широкой популяции больных, имеющих стабильную ИБС без признаков сердечной недостаточности или выраженной артериальной гипертонии. Снижалась смертность от сердечно-сосудистых причин, частоты ИМ, остановки сердца, острых коронарных симптомов и сердечной недостаточности. Результаты подтверждают снижение частоты ИМ, обнаруженное в более ранних исследованиях при применении ингибиторов АПФ у больных с сердечной недостаточностью и нарушением функций левого желудочка [12, 13]. Кроме того, данные расширяют результаты исследования NOPE, в котором ингибиторы АПФ уменьшали частоту острых сердечно-сосудистых состояний у больных с ишемической болезнью сердца, имеющих высокий риск развития осложнений. В отличие от предыдущих исследований, ученые не обнаружили существенного снижения потребности в реваскуляризации, что может объясняться низкой исходной долей больных, подвергавшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аорто-коронар-

ному шунтированию (АКШ), и ожидаемо у асимптоматических больных из групп низкого риска.

Уровень риска у больных был ниже, чем в исследовании NOPE, в котором участвовали больные в возрасте 55 лет и старше, имевшие сердечно-сосудистые заболевания или сахарный диабет и еще, по крайней мере, один дополнительный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В исследовании почти треть больных была моложе 55 лет, было меньше больных сахарным диабетом и артериальной гипертонией и больше больных принимали аспирин, β -блокаторы и гиполипидемические препараты. При среднем сроке наблюдения 4,5 года в исследовании NOPE смертность среди больных, получавших плацебо, составила 12%, смертность от сердечно-сосудистых причин - 8%, а частота ИМ (подтвержденного изменением Q-зубца) - 3%. В исследовании при среднем сроке наблюдения 4,5 года соответствующие цифры составили 7, 4 и 2%. Таким образом, ежегодная частота острых тяжелых состояний в исследовании NOPE была на 40-80% выше, чем в исследовании EUROPA. Применение иАПФ в исследовании NOPE снижало суммарную частоту клинически подтвержденного ИМ и смертность от сердечно-сосудистых причин на 21%. Аналогичный результат получен и в исследовании EUROPA - снижение за 4,2 года наблюдения (в среднем) с 10 до 8%, т.е. на 20%. При регистрации через 3 года 95% больных принимали сопутствующие препараты: антитромбоцитарные (91%), гиполипидемические (69%) и β -блокаторы (63%). Таким образом, благоприятный эффект иАПФ наблюдается при их назначении совместно с рекомендуемыми в настоящее время средствами вторичной профилактики.

Использовавшаяся в исследовании доза периндоприла 8 мг 1 раз в день хорошо переносилась. Примерно 10% больных по разным причинам не участвовали в исследовании после окончания пробного периода с приемом препарата по открытому принципу. Специфические побочные эффекты, например кашель, снижение АД или патологическое повышение уровня креатинина, наблюдались нечасто. После рандомизации частота отмены периндоприла и плацебо была одинаковой; кашель явился причиной 2,7% случаев отмены периндоприла и 0,5% случаев отмены плацебо.

В исследование включались больные без сердечной недостаточности. Хотя 65% больных ранее имели ИМ, только у 1,4% из них в ходе исследования развилась сердечная недостаточность. Это резко контрастирует с частотой новых случаев сердечной недостаточности 25%, наблюдавшейся среди больных с нарушением функций левого желудочка, которые участвовали в исследовании профилактики нарушений функций левого желудочка [7], и в некоторой степени подтверждает

отсутствие нарушений функций левого желудочка у больных, включенных в исследование EUROPA.

Влияние периндоприла на основной регистрируемый показатель, по-видимому, начинало проявляться через 1 год лечения, затем кумулятивные кривые накопления острых состояний в двух группах больных продолжали расходиться в течение всего оставшегося срока исследования. Различие основного регистрируемого показателя в двух группах больных было достоверно через 3 года лечения и позже. Постепенное появление и прогрессирование эффекта со временем согласуется с антиатеросклеротическим и гипотензивным действием иАПФ.

В нескольких исследованиях показано, что иАПФ влияют на различные аспекты процесса атеросклероза за счет торможения синтеза ангиотензина II и ослабления расщепления брадикинина [14-18, 27-29]. Ангиотензин II усиливает перекисное окисление липидов и образование радикалов кислорода, а также стимулирует экспрессию генов, кодирующих факторы воспаления, в частности белки-хемокины и молекулы адгезии лейкоцитов, что приводит к нарушению функций эндотелия. Кроме того, ангиотензин II усиливает пролиферацию гладкой мускулатуры сосудов и синтез ингибитора активатора плазминогена PAI-I. Наоборот, брадикинин нейтрализует негативные эффекты ангиотензина II и улучшает функции эндотелия за счет усиления экспрессии и активности конституциональной NO-синтазы, синтезирующей оксид азота. Брадикинин также подавляет экспрессию молекул адгезии и активность моноцитов, обладает антипролиферативным действием и стимулирует синтез тканевого активатора плазминогена. Улучшая баланс ангиотензина II и брадикинина, иАПФ способствуют поддержанию функций эндотелия сосудов и противодействуют появлению и прогрессированию атеросклероза. Однако эффекты разных иАПФ отличаются в количественном отношении. Ингибиторы тканевого АПФ (в том числе периндоприл) высоко липофильны и обладают высоким сродством к ферменту; такие иАПФ, вероятно, лучше проникают в атеросклеротическую бляшку.

У больных с артериальной гипертонией длительное снижение АД с помощью различных гипотензивных препаратов может уменьшать риск последующего развития острых сердечно-сосудистых осложнений [30]. Однако у больных с нормальным АД влияние снижения АД на риск развития сердечно-сосудистых осложнений неясно. Исследователи обнаружили одинаковый эффект периндоприла у больных с артериальной гипертонией и без нее. Кроме того, наблюдавшееся уменьшение частоты сердечно-сосудистых осложнений при применении периндоприла было более глубоким, чем этого можно ожидать при наблюдавшемся снижении АД (в среднем 5/2 мм рт.ст.). Это свидетель-

ствует о том, что специфическое антиатеросклеротическое действие иАПФ нельзя не учитывать. Эти данные будут, вероятно, уточнены в спутном исследовании EUROPA, которое будет сфокусировано на развитии атеросклероза и функции эндотелия [24, 32].

Описанный благоприятный эффект периндоприла наблюдался при применении препарата совместно с другими средствами профилактики, в том числе с аспирином, β -блокаторами и гиполипидемическими препаратами, и выявлен во всех подгруппах больных. По оценкам, для предотвращения развития одного серьезного острого сердечно-сосудистого состояния примерно 50 больных должны получать лечение в течение 4 лет. Полученные результаты являются существенным аргументом в пользу того, что возможность применения периндоприла вместе с другими средствами профилактики должна рассматриваться для всех больных с ишемической болезнью сердца.

Кроме того, для лучшего понимания механизмов улучшения прогноза на фоне периндоприла у больных стабильной ИБС в рамках исследования EUROPA были организованы дополнительные исследовательские проекты [32]. Они предназначены для уточнения последствий ингибирования АПФ с помощью периндоприла на нейрогуморальную активность, тромбообразование, эндотелиальную дисфункцию, маркеры воспаления и состояние коронарного русла. Эти проекты включают:

- PERSUADE - оценка влияния периндоприла на клиническое течение заболевания у больных с ИБС и сопутствующим сахарным диабетом (около 12% включенных в исследование EUROPA больных). Одновременно будет анализироваться риск развития диабетической нефропатии в данной группе;
- PERSPECTIVE - изучение эффекта периндоприла на течение атеросклероза коронарных артерий по данным количественной коронарной ангиографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования;
- PERFECT - оценка влияния периндоприла на функциональное состояние эндотелия плечевой артерии по результатам ультразвукового исследования высокого разрешения и пробы с реактивной гиперемией;
- PERTINENT - исследование прогностического значения определения некоторых сывороточных и плазменных маркеров, ассоциированных с развитием атеросклероза (воспалительные факторы и др.), и влияние периндоприла на их уровень;
- PERGENE - изучение генетических показателей у больных, включенных в исследование EUROPA.

Abstract

Treatment with angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitors reduces the rate of cardiovascular events among patients with left-ventricular dysfunction and those at high risk of such events. Investigators assessed whether the ACE inhibitor perindopril reduced cardiovascular risk in a low-risk population with stable coronary heart disease and no apparent heart failure. Investigators recruited patients from October, 1997, to June, 2000. 13 655 patients were registered with previous myocardial infarction (64%), angiographic evidence of coronary artery disease (61%), coronary revascularization (55%), or a positive stress test only (5%). After a run-in period of 4 weeks, in which all patients received perindopril, 12 218 patients were randomly assigned perindopril 8 mg once daily (n=6110), or matching placebo (n=6108). The mean follow-up

was 4,2 years, and the primary endpoint was cardiovascular death, myocardial infarction, or cardiac arrest. Analysis was by intention to treat. Mean age of patients was 60 years (SD 9), 85% were male, 92% were taking platelet inhibitors, 62% b-blockers, and 58% lipid-lowering therapy. 603 (10%) placebo and 488 (8%) perindopril patients experienced the primary endpoint, which yields a 20% relative risk reduction (95% CI 9–29, p=0,0003) with perindopril. These benefits were consistent in all predefined subgroups and secondary endpoints. Perindopril was well tolerated. Among patients with stable coronary heart disease without apparent heart failure, perindopril can significantly improve outcome. About 50 patients need to be treated for a period of 4 years to prevent one major cardiovascular event. Treatment with perindopril, on top of other preventive medications, should be considered in all patients with coronary heart disease.

ЛИТЕРАТУРА

- Murray C., Lopez A. The Global Burden of Disease. Cambridge: Harvard University Press, 1996.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994; 308: 81–106.
- The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–89.
- Lloyd-Jones D.M., Larson M.G., Beiser A. et al. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999; 353: 89–92.
- Flather M.D., Yusuf S., Kober L. et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000; 355: 1575–81.
- Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction and myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669–77.
- The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685–91.
- Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821–28.
- Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.E. et al for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670–76.
- Wing L., Reid C., Ryan P. et al for the Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583–92.
- The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145–53.
- Yusuf S., Pepine C.J., Garcia C. et al. Effects of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992; 340: 1173–78.
- Rutherford J.D., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction: results of the survival and ventricular enlargement trial. *Circulation* 1994; 90: 1731–38.
- Dzau V.J., Bernstein K., Celermajer D., et al. Pathophysiology and therapeutic importance of tissue ACE: a consensus report. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002; 16: 149–60.
- Matsumoto K., Morishita R., Moriguchi A. et al. Inhibition of neointima by angiotensin-converting enzyme inhibitor in porcine coronary artery balloon-injury model. *Hypertension* 2001; 37: 270–74.
- Hornig B., Kohler C., Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997; 95: 1115–18.
- Brown N.J., Agirbasli M.A., Williams G.H., Litchfield W.R., Vaughan D.E. Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension* 1998; 32: 1225–32.
- Candido R.A., Jandeleit-Dahm K., Cao Z., et al. Prevention of accelerated atherosclerosis by angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2000; 106: 246–53.
- Dyker A.G., Grosset D.G., Lees K.R. Perindopril reduces blood pressure but not cerebral blood flow in patients with recent ischemic stroke. *Stroke* 1997; 28: 580–83.
- Bartels G.L., Van den Heuvel AFM, Van Veldhuisen D.J., Van der Ent M., Remme W.J. Acute anti-ischemic effects of perindoprilat in men with coronary artery disease and their relation with left ventricular function. *Am J Cardiol* 1999; 83: 332–36.
- Myers M.G. A dose-response study of perindopril in hypertension: effects of blood pressure 6 and 24 hours after dosing. *Can J Cardiol* 1996; 12: 1191–96.
- Asmar R.G., Pannier B., Santoni J.P. et al. Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting-enzyme inhibition in essential hypertension. *Circulation* 1988; 78: 941–50.
- Thybo N.K., Korsgaard N., Eriksen S. et al. Dose-dependent effects of perindopril on blood pressure and small-artery structure. *Hypertension* 1994; 23: 659–66.
- Gomma A.H., Fox K.M. on behalf of the EUROPA Investigators. The EUROPA trial: design, baseline demography and status of the substudies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15: 169–79.
- Myocardial infarction redefined: a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502–13.
- O'Brien P.C., Fleming T.R. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 1979; 35: 549–56.
- Britten M.B., Zeiber A.M., Schachinger V. Clinical importance of coronary endothelial vasodilator dysfunction and therapeutic options. *J Intern Med* 1999; 245: 315–27.
- Marui N., Offermann M.K., Swerlick R. et al. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression are regulated through an antioxidant-sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1993; 92: 1866–74.
- Vaughan D.E., Lazos S.A., Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells: a potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest* 1995; 95: 995–1001.
- The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
- Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
- Gomma AH and Fox KM on behalf of the EUROPA Investigators. The EUROPA trial: design, baseline demography and status of the substudies. *Cardiovasc Drug Ther* 2001; 15: 169–79.

ПРЕСТАРИУМ®

ПЕРИНДОПРИЛ

1 раз в день

НОВАЯ ЭРА В ЛЕЧЕНИИ ИБС

Присоединение **Престариума 8 мг**
к современной терапии ИБС уменьшает риск
развития неблагоприятных исходов
заболевания:¹



сердечно-сосудистую смертность,
нефатальный ИМ и остановку сердца
на **20%**



фатальный и нефатальный ИМ
на **24%**



госпитализацию по поводу ХСН
на **39%**



www.europa-trial.org

1. Lancet. 2003; 362: 782-788.



РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ EUROPA: периндоприл показан больным стабильной ИБС

По данным официальной статистики (1, 2) в нашей стране в 2000 г в структуре общей смертности на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) пришлось 55,3% всех случаев смерти, из них половина приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС). В России ИБС является одной из самых частых причин обращения взрослых в медицинские учреждения по поводу ССЗ. В 2000 г количество пациентов, обратившихся к врачу по поводу стенокардии, составило 2,12 млн.

К наиболее частым проявлениям ИБС относят стабильную стенокардию. Следует иметь в виду также большое число больных ИБС, у которых заболевание протекает без клинических проявлений ишемии миокарда, с безболевыми ишемическими эпизодами. При относительно благоприятном течении стабильной формы ИБС ежегодно в среднем у 2% больных развивается инфаркт миокарда (ИМ), а сердечно-сосудистая смертность составляет также около 2%. Однако вследствие большой распространенности этого заболевания общество несет огромные потери (2). Кроме того, ИБС - основная причина развития хронической недостаточности кровообращения (ХСН), а успешное лечение ИБС является профилактикой декомпенсации сердечной деятельности.

При лечении стабильных форм ИБС большое значение придается профилактике ее осложнений (нестабильная стенокардия, ИМ, сердечная недостаточность, внезапная сердечная смерть) и улучшению прогноза. Только длительное применение антиагрегантных препаратов и липидснижающих средств реально предупреждает риск развития коронарных осложнений (3). Улучшить прогноз можно и с помощью бета-блокаторов, однако это распространяется в основном на больных, перенесших ИМ. Поэтому поиск новых подходов к лечению больных стабильной ИБС весьма актуален. Среди различных классов лекарственных препаратов, которые являются перспективными в этом направлении, внимание привлекают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Влияние на клиническое течение стабильной ИБС

Поскольку развитие атеросклероза, а затем и ИБС, ассоциируется с повышением активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС) на тканевом уровне, особен-

но в сосудистой стенке, можно предполагать, что ингибирование активности АПФ, предупреждающее образование ангиотензина II и в тоже время увеличивающее уровень брадикинина, может стать эффективным методом профилактики развития и предупреждения осложнений ИБС (4). Изучению этого аспекта действия ингибиторов АПФ было посвящено исследование **EUROPA** (European Trial on the Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease), результаты которого были представлены в сентябре 2003 года на XXV Конгрессе Европейского кардиологического общества и также опубликованы в журнале Lancet (5).

Выбор периндоприла для изучения влияния на течение стабильной ИБС в исследовании EUROPA объясняется тем, что препарат обладает доказанной эффективностью при лечении различных сердечно-сосудистых заболеваний, а также для профилактики повторного инсульта (6).

Основные результаты исследования EUROPA

В исследовании EUROPA проверялась гипотеза: возможно ли с добавлением периндоприла к современной терапии больных стабильной ИБС без клинических признаков ХСН уменьшить суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых причин, развития нефатального ИМ и внезапной остановки сердца. В исследование включили 12218 больных с подтвержденным диагнозом ИБС без ограничения возраста, которые в условиях двойного слепого метода были рандомизированы в основную группу, получающих периндоприл 8 мг 1 раз в сутки (6110 больных), и в группу сравнения, получающих плацебо (6108 больных). Средняя длительность наблюдения и лечения составила 4,2 года. В ходе исследования больные получали современное лечение атеросклероза и ИБС: 92% больных принимали антиагреганты; 63% - бета-блокаторы; 58% - липидснижающие препараты. Больные хорошо переносили терапию периндоприлом. Через 4 года от начала исследования 81% больных в основной группе и 84% больных в группе сравнения продолжали принимать предписанный препарат.

Лечение периндоприлом привело к достоверному - на 20% ($p=0,0003$) снижению относительного риска развития смерти от сердечно-сосудистых причин, нефаталь-

ного ИМ и остановки сердца с последующей успешной реанимацией. Благоприятный эффект наблюдался во всех исследованных возрастных группах, независимо от наличия или отсутствия артериальной гипертензии, сахарного диабета, перенесенного ранее ИМ, а также сопутствующей терапии.

Препарат оказал выраженное профилактическое действие в отношении развития ИМ – риск достоверно уменьшился на 24% ($p=0,001$). У больных, принимающих периндоприл, по сравнению с получающими плацебо, значительно - на 39% ($p<0,002$) снизилась необходимость в госпитализации, обусловленной развитием сердечной недостаточности.

Клиническое значение исследования EUROPA

Положительный результат исследования EUROPA имеет большое значение для клинической практики. Данные этого исследования позволяют существенно расширить круг больных, которые получают реальные вы-

Эксперты ВНОК: академик РАН и РАМН Чазов Е.И., член-корр. РАН и академик РАМН Беленков Ю.Н., академик РАМН Оганов Р.Г., академик РАМН Ольбинская Л.И., академик РАМН Мартынов А.И., член-корр. РАМН Белоусов Ю.Б., член-корр. РАМН Маколкин В.И., член-корр. РАМН Моисеев В.С., член-корр. РАМН Сторожаков Г.И., профессор Васюк Ю.А., профессор Глезер М.Г., профессор Елисеев О.М., про-

годы от превентивного лечения периндоприлом при стабильной ИБС независимо от их возраста и степени сопутствующего сердечно-сосудистого риска. Это не только больные стабильной стенокардией, но и пациенты после различных процедур реваскуляризации миокарда, а также ранее перенесшие ИМ. Лечение периндоприлом оказывает эффект независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений ишемии миокарда (стенокардии) и уровня АД, сопутствующего лечения и наличия других заболеваний.

Рекомендации по лечению стабильной ИБС

Как следует из результатов исследования EUROPA, наряду с назначением аспирина 75-150 мг (клопидогрел 75 мг), статинов и бета-блокаторов (после перенесенного ИМ) в качестве базовой терапии, рекомендуется присоединять периндоприл в дозе 8 мг в сутки (первые 1-2 недели по 4 мг один раз в день, далее 8 мг) всем больным стабильной ИБС. Такой подход приводит к снижению риска развития ИМ, ХСН и заметному улучшению прогноза у этих больных.

фессор Карпов Ю.А., профессор Кобалава Ж.Д., профессор Кухарчук В.В., профессор Лопатин Ю.М., профессор Марцевич С.Ю., профессор Остроумова О.Д., профессор Панченко Е.П., профессор Перепеч Н.Б., профессор Поздняков Ю.М., профессор Руда М.Я., д.м.н. Смирнов А.А., профессор Сыркин А.Л., профессор Терещенко С.Н., профессор Шляхто Е.В.

Литература:

1. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2000 году. "Здравоохранение Российской Федерации", 2002; №1: С3—9, №2: С9—11
2. Здоровье населения Российской Федерации и деятельность учреждений здравоохранения в 2000 году. "Здравоохранение Российской Федерации", 2002; №1: С41, №2: С4.
3. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the management of patients with chronic stable angina - summary article. *Circulation* 2003; 107: 149-158.
4. Dzau V, Bernstein K, Celermaier D, et al. The relevance of tissue ACE: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001; 88 (Suppl L): 1-20.
5. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-788.
6. PROGRESS Collaborative group. Randomised trial of perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*; 358: 1033-41.

Динамика показателей качества жизни в процессе дифференцированной терапии пациенток с хроническими тазовыми болями

Н.Г. Незнанов, И.Ю. Щеглова, И.Ю. Васильева

Кафедра психиатрии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова

Для изучения изменения параметров качества жизни в связи с динамикой психопатологических нарушений и тазовых болей у пациенток с хроническими тазовыми болями (ХТБ) на фоне лечения антидепрессантами и комбинированной терапии были обследованы 88 женщин. Все они были разделены на три группы: контрольную (было проведено только хирургическое лечение), группу, пациентки которой получали только антидепрессивную фармакотерапию, и группу, в которой наряду с психофармакотерапией проводилось лечение психотерапевтическими методами. Было установлено, что наиболее эффективной лечебной стратегией в отношении пациенток, у которых ХТБ сочетается с расстройствами тревожно-депрессивного спектра, является проведение в послеоперационном периоде комбинированной терапии, включающей применение психофармакологических средств и психотерапевтических методов. Изучение качества жизни позволяет получать ценную информацию о влиянии ХТБ и проводимого лечения на психическое и физическое здоровье, социальную активность больных.

Хроническая тазовая боль является одной из частых причин, приводящих к социально-психологической и физической декомпенсации женщин в репродуктивном возрасте. В феноменологическом плане хроническая тазовая боль (ХТБ) у женщин — это постоянная, локальная боль в области проекции половых органов, длительностью не менее 3 мес., не связанная причинно с онкологическими заболеваниями [4]. При очевидной уязвимости критериев, используемых для отграничения данного болевого синдрома, еще большие трудности возникают при попытках выделения диагностических категорий, в рамках которых может встречаться ХТБ. Соматогенез хронической боли не всегда убедителен, о чем свидетельствуют многочисленные лапароскопические операции, гистерэктомии [5], не приводящие пациенток к избавлению от страдания [6, 13].

Необоснованные малоэффективные оперативные вмешательства оказывают дополнительное психотравмирующее воздействие на пациенток и вместе с тем увеличивают бремя расходов на медицинское обслуживание данной категории больных.

Ряд исследований свидетельствует о разноплановом влиянии психического фактора на формирование хронического болевого синдрома: в одних случаях он выступает предрасполагающим, провоцирующим или преципитирующим фактором, в других — представляет интерес как с точки зрения диагностики, так и в плане разработки эффективных терапевтических стратегий [1].

Одним из новых критериев оценки эффективности оказания медицинской помощи населению, получив-

шими развитие в последние годы, является качество жизни (КЖ).

Качество жизни — это интегральная характеристика физического, социально-психологического и эмоционального функционирования человека, основанная на его субъективном восприятии [3]. Было установлено, что заключения врача о состоянии больного, основанные на лабораторно-инструментальных данных и собственном клиническом впечатлении, могут отличаться от оценки пациента, оказываясь недостаточными для создания полной картины. Кроме того, КЖ становится одним из ключевых показателей ранних и отдаленных последствий хирургических операций [14, 15, 16].

В проведенном исследовании были изучены изменения параметров качества жизни в связи с динамикой психопатологических нарушений и тазовых болей у пациенток с ХТБ на фоне лечения антидепрессантами и комбинированной терапии.

Было обследовано 88 женщин, наблюдавшихся у гинеколога с ХТБ. Наряду с подробным гинекологическим обследованием осуществлялась динамическая оценка психического состояния пациенток при помощи клиничко-психопатологического наблюдения и экспериментально-психологического метода (опросник МНҚ для оценки личностных особенностей и тяжести невротической симптоматики [2], опросник SF-36 для оценки показателей качества жизни [7]). Выраженность боли оценивалась по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 5 баллов.

Все женщины были подвергнуты оперативному вмешательству в отделении оперативной гинекологии

Института акушерства и гинекологии РАМН им. Д.О. Отта (ИАГ), в ходе которого осуществлялись диагностические и лечебные мероприятия в необходимом объеме.

Возраст пациенток находился в диапазоне от 30 до 40 лет (средний возраст – $34,8 \pm 5,6$ лет). Все они имели среднеспециальное или высшее образование, состояли в браке или имели постоянного партнера. Средняя продолжительность периода от момента возникновения боли до обращения в ИАГ составляла $4,3 \pm 1,8$ лет. Больше половины женщин первые 2-4 года лечились от воспаления придатков и эндометриоза. В среднем на каждую женщину пришлось 60-80 дней нетрудоспособности в год и $4,9 \pm 0,4$ госпитализаций за все время болезни, что свидетельствует о низком качестве жизни.

Психические нарушения у пациенток с ХТБ были представлены депрессивными ($44,3 \pm 5,3\%$), тревожно-депрессивными ($17,0 \pm 5,2\%$), соматизированными ($18,2 \pm 4,1\%$) и ипохондрическими расстройствами ($20,5 \pm 4,3\%$).

У $79,5 \pm 4,3\%$ больных была выявлена гинекологическая патология, представленная преимущественно малыми формами расстройств (эндометриоз I-II степени, ретрофлексия матки, спаечный процесс, поликистоз яичников), тяжесть которой в большинстве случаев не соответствовала выраженности болевой симптоматики. После оперативного лечения (через 4 нед.) тазовая боль купировалась у $27,3 \pm 4,7\%$ больных (24 наблюдения), уменьшилась у $42,0 \pm 5,3\%$ больных (37 наблюдений), оставалась без изменений у $28,4 \pm 4,8\%$ больных (25 наблюдений), усилилась у $2,3 \pm 1,6\%$ больных (2 наблюдения).

По данным показателей качества жизни, изучение которых проводилось в те же сроки, оказалось, что большинство женщин, оценивавших его до операции как низкое, не отметили положительной динамики после оперативного лечения. Снизились показатели по шкалам «влияние физического состояния на ролевое функционирование» (RP) (с $35,4 \pm 2,3$ баллов до $16,9 \pm 6,2$ балла), «влияние эмоционального функционирования на ролевое поведение» (RE) (с $45,4 \pm 5,7$ баллов до $22,9 \pm 4,8$ баллов). Значения шкал «социальное функционирование» (SF) ($49,0 \pm 4,3$ балла и $47,3 \pm 5,6$ баллов) и «боли» (BP) ($33,2 \pm 7,8$ и $31,4 \pm 6,7$ баллов) продолжали оставаться на прежнем низком уровне.

На амбулаторном этапе, начиная с 5-й нед. после операции, 74 женщины получали терапию по поводу психических расстройств. Антидепрессантами пролечено 38 пациенток (группа 1). У 36 больных проводилась комбинированная терапия (группа 2). Обе группы не имели достоверных отличий по показателям выраженности боли, МНQ и SF-36.

Контрольная группа была представлена 14 женщинами, имевшими сходную клиническую картину и аналогичные личностные особенности, которые подверглись оперативному вмешательству, но не получали психотропных препаратов или психотерапевтического лечения.

В 1 группе препаратами выбора явились антидепрессанты мапротилин и флуоксетин, которые наряду с основным клиническим эффектом обладают, по данным литературы, антиноцицептивным действием [3, 12]. По мнению ряда авторов, у этих препаратов выраженное антидепрессивное действие сочетается с гармоничным соотношением анксиолитического и стимулирующего компонентов психотропного действия [8], они наиболее безопасны в отношении воздействия на плод [9].

Лечение мапротилином в дозе 75-100 мг/сут получали 28 человек, флуоксетином в дозе 20-40 мг/сут – 10 человек. Результаты лечения представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, положительный эффект от лечения антидепрессантами наблюдался у $89,5 \pm 4,9\%$ пациенток (57 человек) (6-8 нед. терапии). Больше чем у половины больных (23 человека, $60,6 \pm 7,9\%$) произошла существенная редукция депрессивных симптомов: достоверно снизились показатели по шкале депрессии МНQ ($4,6 \pm 1,8$ баллов в сравнении с $12,7 \pm 1,6$, $p < 0,001$). Наиболее эффективным лечение антидепрессантами оказалось в случае депрессивных и тревожных расстройств, наименее эффективным – при симптомах депрессии в рамках соматизированного и ипохондрического нарушений (у $10,5 \pm 5,7\%$ больных с соматизированным и ипохондрическим расстройствами отсутствовало улучшение состояния). 7 женщин ($25,0 \pm 8,1\%$) снизили дозы лекарственного средства: более низкий комплаенс при лечении мапротилином, чем при лечении флуоксетином, был обусловлен побочными явлениями, субъективно плохо переносимыми пациентками (у 52% больных, получавших мапротилин, отмечались излишняя седация, сухость во рту).

Кроме того, в процессе лечения антидепрессантами отмечалось снижение выраженности болевого синдрома. При этом уменьшение болевых проявлений происходило раньше (на 2-10-й день), чем купирование депрессивного аффекта (14-й день). Дозы антидепрессантов, при которых регистрировалось уменьшение тазо-

Таблица 1
Результаты лечения антидепрессантами психопатологических расстройств у пациенток с ХТБ

Диагностическая группа	Число пациенток абс.			
	Всего	а	б	в
Депрессивный эпизод	14	–	2	12
Дистимия	2	–	–	2
Паническое расстройство	2	–	–	2
Генерализованное тревожное расстройство	3	–	2	1
Смешанное тревожно-депрессивное расстройство	4	–	–	4
Соматизированное расстройство	5	1	3	1
Ипохондрическое расстройство	8	3	4	1
Всего	38	4	11	23

Условные обозначения: а – без эффекта; б – улучшение состояния; в – значительное улучшение состояния

вых болей, были ниже терапевтических (мапротилин – 25 мг/сут и меньше, флуоксетин – 20 мг/сут).

Во второй группе (36 женщин) проводилась комбинированная терапия флуоксетином в сочетании с другими психотропными препаратами. Наряду с медикаментозным лечением применялись психотерапевтические методы (гештальттерапия).

Доза флуоксетина на всем протяжении лечения (6 нед.) составляла 20 мг/сут. В качестве сочетанной терапии в течение первых 4 нед. пациентки получали такие препараты, как диазепам (седуксен в дозе от 10 до 15 мг/сут) - 22 больных с тревожно-фобическими симптомами; меллерил (сонапакс в дозе от 15 до 30 мг/сут) – 6 больных с сенесто-ипохондрическими нарушениями.

Выбор метода психотерапии был обусловлен результатами изучения малоосознаваемой психологической «выгоды», получаемой от хронической боли. Психотерапевтические задачи формулировались следующим образом: 1) коррекция масштабов переживания боли; 2) выявление и осознание психологических «выгод», приносимых наличием хронической боли; 3) раскрытие внутриличностных конфликтов, значимых переживаний, преодоление «кризиса среднего возраста»; 4) выработка альтернативных способов разрешения трудных для пациенток ситуаций; 5) расширение способов борьбы с болью.

Занятия проводились в малых группах (по 8-10 человек). Программа психотерапевтического лечения была рассчитана на 5 нед. и включала 10 сеансов. Они проводились 2 раза в нед., начиная с 4-й нед. после выписки из стационара. Работа строилась по принципу «здесь и теперь» с использованием техник гештальттерапии и сопровождалась сеансами аутогенной тренировки. Результаты такого комбинированного лечения представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, улучшение психического состояния от комбинированной терапии было достигнуто практически у всех женщин (33 человека, 91,6±4,6), у 29 человек (80,6± 6,6%) наблюдалось полное купирование невротической симптоматики. Различия между группой 2 и 1 относительно полного исчезновения симптоматики (80,6±6,0% и 60,6±7,9%) носят характер статистической значимости ($t=1,96; p<0,05$).

Таблица 2

Результаты комбинированного лечения психопатологических расстройств у пациенток с ХТБ

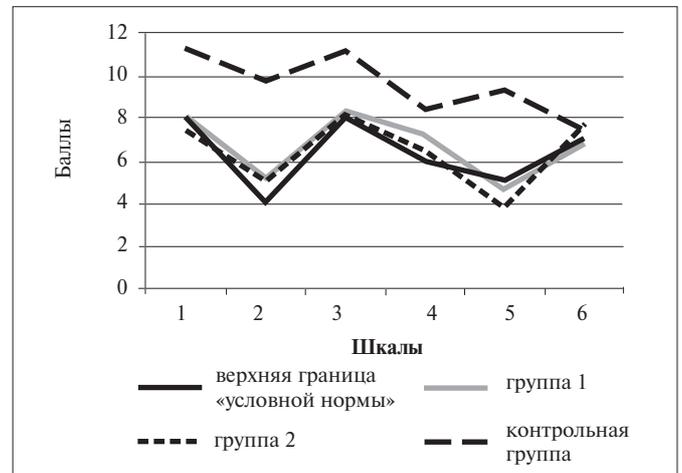
Диагностическая группа	Число пациенток абс			
	Всего	а	б	в
Депрессивный эпизод	12	–	–	12
Дистимия	8	–	1	7
Смешанное тревожно-депрессивное расстройство	3	–	–	3
Соматизированное расстройство	5	–	1	4
Ипохондрическое расстройство	8	3	2	3
Всего	36	3	4	29

• - условные обозначения те же, что и в таблице 1

Диаграмма 1

Характеристика психопатологических расстройств по данным МНҚ

Шкалы опросника: 1 – свободно плавающая тревога; 2 – фобии; 3 – навязчивости; 4 – соматизация тревоги; 5 – депрессия; 6 – истерия



Менее эффективной терапия оказалась в отношении ипохондрического синдрома как в группе 2, так и в группе 1. В этих случаях имеется четкая взаимосвязь преморбидных личностных особенностей пациенток и структуры их психопатологических расстройств. При такой связи регистрируется, как правило, меньший терапевтический эффект, объясняемый аффективно-эгоцентрической позицией женщин.

В результате проведенного лечения у большинства пациенток группы 2 (31 человек, 86,1±5,8%) удалось добиться не только улучшения психического состояния и осознания психологических механизмов болезни, но и редукции боли.

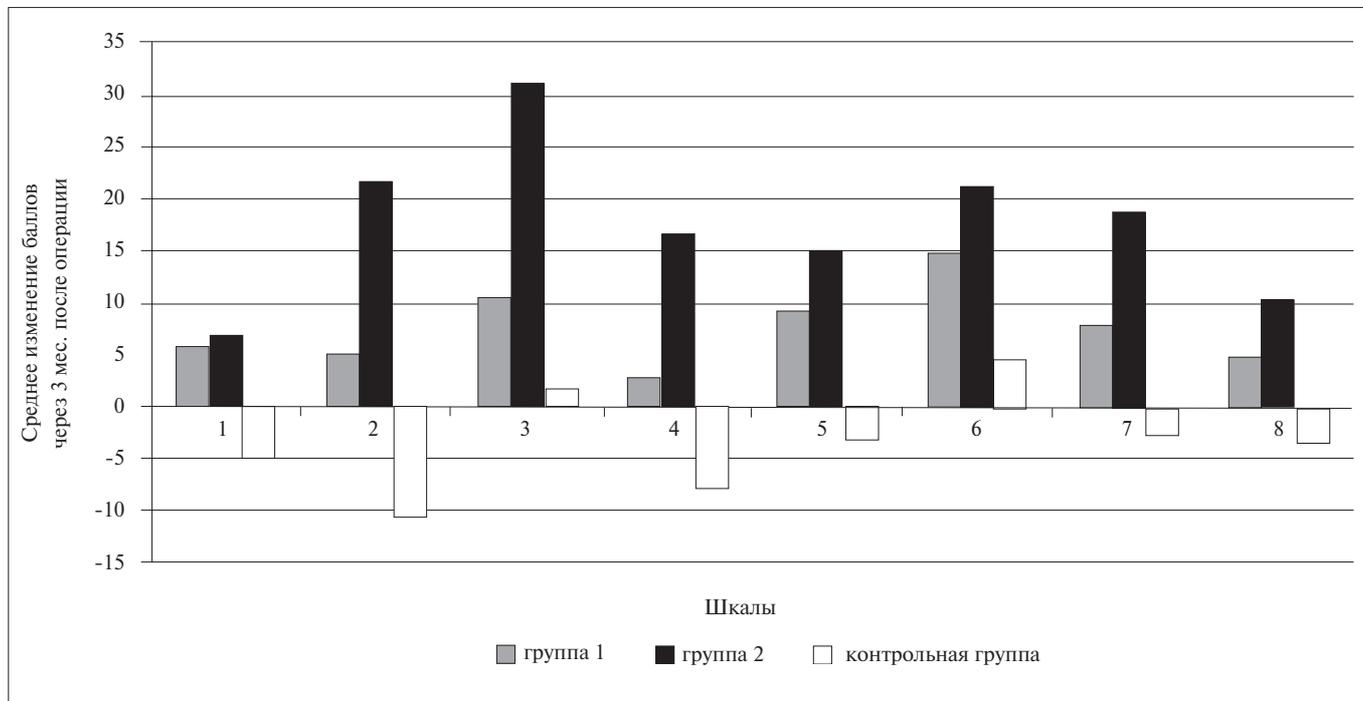
При обследовании пациенток контрольной группы через 3 мес. после оперативного лечения тазовая боль сохранялась у 50,0±13,4% больных (7 человек), а полностью прошла только у 14,3±9,4% больных (2 человека). Показатели шкал МНҚ были выше верхней границы «условной нормы», достоверно отличаясь от показателей в группах женщин, получавших после операции лечение в связи с психическими нарушениями (диаграмма 1).

При сравнении показателей качества жизни после проведенного лечения антидепрессантами (группа 1) и комбинированной терапии (группа 2) отмечалось, что через 3 мес. после операции в обеих группах регистрируется положительная динамика в отличие от контрольной группы. Однако наиболее существенное улучшение произошло в группе, где проводилась комбинированная терапия (диаграмма 2).

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что ХТБ представляет собой сложный психосоматический феномен, в связи с чем лечение пациенток должно быть направлено не только на коррекцию соматического статуса (гинекологическую патологию), но и устранение психопатологических расстройств. Терапия психических нарушений позво-

Оценка пациентками с ХТБ качества жизни (опросник SF-36)

Шкалы опросника: 1- физическое функционирование (PF); 2 – физическо-ролевое функционирование (RP); 3 – физическая боль (BP); 4 – общее здоровье (GH); 5 – жизненная сила (VT); 6 – социальное функционирование (SF); 7 – эмоционально-ролевое функционирование (RE); 8 – психическое здоровье (MH)



ляет редуцировать болевые ощущения и достоверно улучшить качество жизни женщин. Наиболее эффективной лечебной стратегией в отношении пациенток, у которых ХТБ сочетается с расстройствами тревожно-депрессивного спектра, является проведение в послеоперационном периоде комбинированной терапии, включающей применение психофармакологических средств и психотерапевтических методов. Изучение качества жизни позволяет получать ценную информацию о влиянии ХТБ и проводимого лечения на психическое и физическое здоровье, социальную активность больных наряду с традиционными методами оценки боли и результатами клинико-инструментальных обследований.

Abstract

The quality of life analysis in connection with dynamics of psychopathologic disorders and chronic pelvic pains (CPP) in 88 female patients on a background of treatment by antidepressants and combined therapy was performed. All of them were divided into three groups: the surgical treatment (control group), group treated with antidepressants, and group treated with antidepressants and psychotherapeutic methods. The most effective medical policy in CPP patients was combined treatment conducting in a postoperative period. The analysis of a quality of life allows to gain the valuable information on influencing CPP and conducted treatment on mental and physical health, and social activity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Серебрякова Т.В. Медикаментозные средства в пограничной психиатрии. – М, 1995. – 49 с.
2. Карпов О.И., Зайцев А.А. Риск применения лекарств при беременности и лактации. Справочное руководство. – СПб, «БХВ – Санкт-Петербург», 1998. – 352 с.
3. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. – СПб.: Элби, 1999. – 140 с.
4. Смулевич А.Б. Ипохондрия и соматоформные расстройства. – М., 1992. – 176 с.
5. Филатова Е.Г., Вейн А.М. Фармакология боли // Русск. мед. журн. - 1999. Т.7, № 9. – С. 410-419.
6. Хирургическое лечение синдрома тазовых болей в гинекологической клинике / Савицкий Г.А., Иванова Р.Д., Шеглова И.Ю., Попов П.А. – СПб., 1995. – 149 с.
7. Шевченко Ю.Л. Концепция исследования качества жизни в здравоохранении России // Исследование качества жизни в медицине. Материалы Всероссийской конференции по международному участию. – СПб, 2000. С. 3-22.
8. Bond M., Hughes A.M. Psychological aspects of chronic pain // Int. Disabil. Studies. - 1987. – Vol. 9, No 1. – P. 23-27
9. Crown S., Crisp A.H. Manual of the Middlesex Hospital Questionnaire (MHQ). - London, 1970.
10. Egbunike I.G., Chaffee V.J. Antidepressants in the management of chronic pain syndromes // Pharmacotherapy. - 1990. - Vol. 10 (4). - P. 262-270
11. IASP. International Association for the study of pain // Pain. – 1986. – Suppl.3. – P. 44-48, 175-179
12. Reiter R.C., Gambone J.C. Nongynecologic somatic pathology in women with chronic pelvic pain and negative laparoscopy // Journ. Reprod. Medicine, 1991. - Vol.36, No 4.- P. 253-259.
13. Soo Keat Khoo. Lower abdominal pain in women // Patient management – 1990. – Suppl. - P. 13-23.
14. Ware J.E., Sherbourne C.D. The MOS 36- item short form health survey (SF-36): 1. Conceptual framework and item selection // Medical Care. - 1992. - №30. - P. 473- 483.
15. Ware J.E., Snow K.K. et al. SF-36 health survey: Manual and Interpretation guide. MA: Boston, 1993.
16. Ware J.E. The status of health assessment 1994 // Public Health. - 1995. - Vol. 16. - P. 327- 354.

Исследования на пожилых

Л.Б. Лазебник¹, Д.Ю. Белоусов²

- ¹ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии Комитета здравоохранения Москвы
² Российское общество клинических исследователей

Тенденция увеличения русских пожилых людей и особенно группы 80-летних и старше сохранится и в XXI веке. Российские исследователи отмечают, что во многих регионах страны пожилые предоставлены сами себе, что сравнимо с экспериментом на выживаемость. По мере того как население России стареет, значение исследований, посвященных изучению процесса старения, состояний и заболеваний, которые особенно часто встречаются у пожилых людей, становится все более важным. Участие пожилых людей в исследованиях ставит перед Этическими комитетами (ЭК) ряд вопросов. Самый важный из них: «Нужна ли пожилым людям особая защита, а если ДА, то КОГДА?» ЭК должен поддерживать баланс между необходимой потребностью в защите и оказании уважения к этим людям.

Кроме требований об оказании особой защиты уязвимым слоям общества, которыми руководствуется ЭК, каких-либо особых норм или российских законов проведения исследований на пожилых не существует. В соответствии с общим мнением, пожилые люди представляют собой разнородную по характеру популяцию, которая, как правило, не требует какой-либо специальной защиты, за исключением двух случаев:

- лица с когнитивными нарушениями,
- лица, находящиеся в специализированных лечебных учреждениях.

В этих случаях подход к этим субъектам исследования будет таким же, как и к остальным, находящимся в таких же обстоятельствах.

Не существует какого-либо особого возраста, начиная с которого пожилые пациенты считаются неподходящими для привлечения к исследованиям. Большинство пожилых людей не имеют когнитивных нарушений и не находятся в специализированных лечебных учреждениях. Тем не менее, некоторые исследователи стараются избегать привлечения пожилых к исследованиям из-за определенных трудностей при их подборе. Пожилые имеют склонность избегать участия в исследованиях, нарушающих их обычный распорядок дня, являющихся неудобными, или не несущими им прямой пользы. Также, проведение исследования с привлечением пожилых пациентов может быть более сложным и дорогостоящим. У пожилых людей могут быть проблемы со зрением, слухом и речью — из-за этого может понадобиться больше времени, чтобы объяснить им задачи участия в исследовании. Они чаще молодых прерывают свое участие в исследованиях, поэтому надо изначально скринировать большее количество участников.

Несмотря на эти сложности, включение пожилых людей в исследования является необходимым. Если их исключают или лечат особенными методами, то ЭК должен убедиться в том, что:

- они защищены,
- к ним не относятся презрительно, стереотипно или попечительски.

Исследователи и ЭК должны совместно помогать пожилым людям переносить все тяготы исследования.

Этический комитет должен относиться к когнитивным нарушениям пожилых людей таким же образом, как у любых других потенциальных участников исследований. К исследованиям могут привлекаться пожилые с когнитивными нарушениями лишь при следующих обстоятельствах:

- когда другие группы людей не подходят для исследования;
- если исследование имеет отношение к проблеме, характерной только для больных с подобными нарушениями;
- если исследование влечет за собой лишь минимальный риск.

Использование возраста как критерия способности давать согласие и, таким образом, принимать участие в исследовании, является неоправданным. Научные наблюдения показали, что образование, состояние здоровья и неполная информация относительно исследования могут сильнее, чем возраст, сказываться на понимании и усвоении информации. И хотя признается, что память может быть проблемой для некоторых пожилых людей (таким образом, под вопрос ставится их способность постоянно выражать свою готовность участвовать в исследовании), задачей ЭК является определение: «Могут ли пожилые совершать осознанный выбор?»

Многочисленные экспериментально-психологические исследования согласуются с бытовыми наблюдениями в том, что лица пожилого возраста хуже усваивают новую информацию по сравнению с молодыми людьми. Снижение памяти в пожилом возрасте сочетается с рядом других изменений со стороны когнитивных функций. Последние касаются, прежде всего,

времени реакции, которое с возрастом имеет тенденцию к увеличению. В результате пожилым требуется больше времени для выполнения аналогичного объема умственной работы, чем лицам молодого возраста. Утомляемость при умственных упражнениях в пожилом возрасте также развивается несколько быстрее, чем у молодых. Чаще всего прогрессирующее снижение памяти у пожилых является проявлением болезни Альцгеймера. По статистике это заболевание лежит в основе не менее половины случаев деменции и отмечается у 5-10% лиц старше 65 лет.

В целях проверки достаточности понимания и памяти предлагалось применять процедуру получения согласия, состоящую из двух частей, при этом, во время проведения второй части планировалась проверка того, насколько они поняли и способны вспомнить информацию, полученную в первой части. Как показала практика, это улучшало процесс запоминания. Потенциальные испытуемые, которые не могут вспомнить важные факты исследования, не должны привлекаться к участию в нем.

В прошлом, пожилые, находившиеся в домах для престарелых или других специализированных лечебных учреждениях, привлекались к исследованиям в силу своей легкой доступности. В настоящее время признается, что условия содержания в специализированных лечебных учреждениях повышают вероятность принуждения и неоправданного стимулирования, по-

скольку недостаточная свобода людей является распространенным явлением в них. Нельзя проводить такие исследования, за исключением случаев, когда необходимо привлечение именно пожилых из подобных учреждений. Например, если заболевание или состояние характерно именно для условий проживания в специализированных лечебных учреждениях, или само исследование концентрируется на условиях содержания в таких учреждениях. Или, если исследование, которое с точки зрения рисков, дискомфорта и эмоционального воздействия, может показаться вполне тривиальным, для пожилых и часто запуганных людей, может оказаться вполне неординарным.

Abstract

As the population of Russia grows old, the value of studies dedicated to analysis of ageing becomes more important. The involvement of the elderly people in studies puts before Ethical committee a series of problems. Most relevant of them - whether is necessary to protect elderly people, and if the special protection is necessary? Ethical committee should maintain balance between a need to protect and rendering of respect to these people. It is the ethical responsibility of the researcher to make sure patients understand the nature of the research (risk-benefits), get the benefit of the most sophisticated treatment available and is not exposed to «a minor increase over minimal risk». This should be especially true in case of the elderly.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вольская Е.А.* Материалы Международного семинара «Значение и принципы работы этических комитетов». - Санкт-Петербург, 22 октября 1998 г. // ФАРМАТЕКА, 1999, № 1.
2. Конвенция о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины (конвенция о правах человека и биомедицине) // Российский биолетель по правам человека. Вып. 10. - М.: 1998.
3. Конвенция по правам человека и биомедицина // Совет Европы. - Страсбург, 1997.
4. *Кубарь О.И.* Информированное согласие пациентов в клинических испытаниях и медицинской практике // Клиническая медицина. - 1999. - 10:58-60.
5. *Мальшева Е.А.* Основные принципы этической оценки исследований на людях // Качественная клиническая практика. - 2001. - №1. - С. 21-30.
6. *Мальшева Е.А., Мохов О.И.* Информированное согласие в клинических испытаниях лекарственных средств // Качественная клиническая практика. - 2002. - №1. - С. 6-13.
7. *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.
8. *Мальцев В.И., Белоусов Д.Ю., Ефимцева Т.* Основные принципы этической оценки исследований на людях - «Еженедельник АПТЕКА», № (304) от 27.08.2001 г.
9. *Мальцев В.И., Белоусов Д.Ю., Ефимцева Т.* Этическая оценка методик проведения исследований // «Еженедельник АПТЕКА», № 34 (305) от 03.09.2001 г., Киев.
10. Международные этические правила для биомедицинских исследований с включением человека. Совет Международных организаций по медицинской науке (CIOMS), Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ). - Женева. - 1993.
10. Международный кодекс медицинской этики. Врач. - 1994:4:47.
12. О порядке испытания новых медицинских средств и методов, могущих представить опасность для здоровья и жизни больных. Постановление бюро ученого медицинского совета от 23 апреля 1936 года // Сборник Постановлений. - Наркомздрав РСФСР. - Ученый медицинский совет. - М.: Изд. УМС. - № 1-4. - С. 37-38.
13. Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан от 22 июля 1993 г. № 5487-1 (с изменениями от 20 декабря 1999 г.).
14. *Островская И.В.* Медицинская этика: Сборник документов. - М.: АНМИ. - 2001:241.
15. Отраслевой стандарт ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ» (утверждено МЗ РФ от 29 декабря 1998 г.).
16. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств // Под ред. проф. Ю.Б. Белоусова. М., 2000, Часть II: Этические принципы проведения научных исследований на людях. с. 261-560.
17. Рекомендации Комитетам по этике, проводящим экспертизу биомедицинских исследований. // Женева. - 2000 г.
18. Руководства и рекомендации для Европейских независимых комитетов по вопросам этики. // Европейский форум по качественной клинической практике. - Брюссель. - 1995, 1997.
19. Старение - глобальная проблема // Материалы рос.- амер. семинара - М.: ИММА им. Н.И. Сеченова, 1997. - 13 с.
20. *Стефанов А.В., Мальцев В.И.* Биоэтические проблемы клинических испытаний лекарственных средств. «Еженедельник АПТЕКА», №38 (309) от 01.10.2001, Киев
21. *Стеценко С.Г.* Право и медицина: проблемы соотношения: Монография. - М.: Международный университет. - 2002.
22. *Сторожаков Г.И., Зубков В.В., Белоусов Д.Ю., Мальшева Е.А.* Создание и деятельность этических комитетов // Вестник РГМУ. 2001, №3 (18), с. 18-22.
23. *Сторожаков Г.И., Мальшева Е.А.* Оценка методик проведения исследований // Качественная клиническая практика. 2001. - №1. - С. 21-30.
24. Федеральный закон «О лекарственных средствах» от 22 июня 1998 г. N 86-ФЗ
25. Федеральный закон «Об охране здоровья граждан» (в редакции от 27.02.2003 г.)
26. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации: рекомендации для врачей по проведению биомедицинских исследований на людях. - Хельсинки. - 1964, дополнения 1975, 1983, 1996, 2001.
27. *Hoffman, Pamela B., Libow, Leslie S.* «The Need for Alternatives to Informed Consent by Older Patients: Psychological and Physical Aspects of the Institutionalized Elderly.» In Alzheimer's Dementia: Dilemmas in Clinical Research, edited by Vijaya L. Melnick and Nancy N. Dubler, pp. 141-148. Clifton, NJ: Humana Press, 1985.
28. *Lane, L.W., Cassel, C.K., Bennett, W.* «Ethical Aspects of Research Involving Elderly Subjects: Are We Doing More Than We Say?» Journal of Clinical Ethics 1 (No. 4, Winter 1990): 278-285. Published erratum appears in Journal of Clinical Ethics 2 (No. 1, Spring 1991): 4.
29. *Warren, John W. et al.* «Informed Consent by Proxy: An Issue in Research with Elderly Patients.» New England Journal of Medicine 315 (No. 18, October 30, 1986): 1124-1128.

Комплаенс больных, получающих гипотензивную терапию

К.Г. Гуревич

Кафедра ЮНЕСКО при МГМСУ «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», г. Москва

Термин «комплаенс» можно определить как соблюдение режима приема лекарственного препарата пациентом, связанное как с нежелательными реакциями на препарат, так и с необходимостью изменять свое поведение или привычки при проведении терапии. В первую очередь анализ уровня комплаенса проводится на основании специальных опросников для пациентов. При расчете величины комплаенса основным критерием является соблюдение правильного режима приема препарата, однако могут использоваться и другие показатели: необходимость придерживаться определенной диеты или образа жизни на фоне проводимой терапии, частота возникновения нежелательных реакций, стоимость основного лечения и лечения нежелательных реакций и т.д.

Принято считать, что при терапии с высоким уровнем комплаенса пациенты получают препарат строго в указанное время более чем в 80% случаев. При терапии со средними значениями комплаенса пациенты принимают лекарства строго в указанное время в 20-80% случаев. При низком уровне комплаенса пациенты принимают препарат в строго указанное время менее чем в 20% случаев [1].

При терапии с низким уровнем комплаенса пациенты необоснованно отказываются от лечения, что вызывает утяжеление характера течения заболевания, развитие его осложнений. Так, в США ежегодно регистрируется порядка 125 тыс. случаев коронарной смерти, которые можно было бы предотвратить при условии правильного соблюдения пациентами предписанных режимов лекарственной терапии [2].

Несмотря на то, что многоцентровые плацебо-контролируемые исследования доказали способность гипотензивной терапии, предотвратить такие осложнения гипертонии, как инсульт, ретинопатия, нефропатия, сердечно-сосудистые заболевания и т.д., обнаружено, что гипотензивная терапия характеризуется средним и низким уровнем комплаенса. COMPLAENС гипотензивных препаратов убывает в следующей последовательности: ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, антагонисты кальция, β -блокаторы, диуретики [3]. Расчеты показывают, что если бы пациенты принимали антагонисты кальция и β -блокаторы в 80-99% предписанных случаев, то риск развития сердечно-сосудистых осложнений при гипертонии, связанных с нерегулярным приемом препаратов, снизился примерно в два раза [4]. Невысокий уровень комплаенса при проведении гипотензивной терапии также опасен тем, что при нерегулярном приеме препаратов возможно развитие неконтролируемой артериальной гипертензии [5].

Анализ данных литературы показывает, что в первую очередь невысокий уровень комплаенса гипотензивной терапии связан с нежелательными реакциями. При этом частота встречаемости нежелательных реакций гипотензивных препаратов напрямую связана с их комплаенсом. Так, ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов и антагонисты кальция характеризуются низкой частотой встречаемости нежелательных реакций и относительно высоким уровнем комплаенса. β -блокаторы и диуретики имеют более высокую частоту встречаемости нежелательных реакций и соответственно более низкий комплаенс. Чаще всего среди причин отказа от терапии адreno-блокаторами центрального действия пациентами отмечаются седатация, нарушения поведения и мышления, сексуальная дисфункция. Среди причин нерегулярного приема периферических β -блокаторов наиболее часто встречается эректильная дисфункция. Отказ от терапии тиазидными диуретиками обычно связан с никтурией и эректильной дисфункцией [6].

Сексуальная и эректильная дисфункции — наиболее частые причины отказа от гипотензивной терапии или нерегулярного приема ряда антигипертензивных препаратов. При анализе данной нежелательной реакции следует иметь в виду, что гипертония сама по себе может вызывать развитие эректильной дисфункции. Кроме того, частота встречаемости гипертонической болезни и риск развития эректильной дисфункции на фоне гипертонии увеличивается у пациентов среднего и пожилого возраста, т. е. у тех лиц, у которых и без гипертонической болезни могут встречаться возрастные изменения эрекции. Вероятность развития эректильной дисфункции убывает в следующем ряду препаратов: тиазидные диуретики, периферические β -блокаторы и центральные адreno-блокаторы. Обычно развитие эректильной дисфункции приводит к отказу от ги-

потензивной терапии пациентами мужского пола или к крайне нерегулярному приему препаратов (менее 20% предписанных случаев). Считается, что если по каким-либо причинам этим пациентам не могут быть назначены другие антигипертензивные препараты, то должна проводиться нефармакологическая гипотензивная терапия, направленная на снижение массы тела и отказ от курения [7].

Другой проблемой, приводящей к отказу пациентов от гипотензивной терапии или нерегулярному приему антигипертензивных препаратов, является относительно высокая стоимость лечения. При этом препараты последних поколений, имеющие низкую частоту встречаемости нежелательных реакций, стоят существенно дороже препаратов старых генераций, которые характеризуются более высокой частотой встречаемости побочных эффектов. Поэтому для увеличения комплаенса рекомендуется начинать гипотензивную терапию с недорогих препаратов и лишь при их плохой переносимости можно рекомендовать пациенту прием более современных (и более дорогих) лекарственных средств, которые лучше переносятся [6].

Увеличение комплаенса гипотензивных препаратов последних генераций сопряжено не только со снижением вероятности развития побочных эффектов, но и с пролонгацией их терапевтического эффекта, что привело к необходимости приема препаратов всего 1 раз в сутки. Многочисленными исследованиями доказано, что чем реже принимается препарат, тем выше его комплаенс. Так, при гипотензивной терапии предписанный режим соблюдают: при однократном приеме препарата — 78,2% пациентов; при двукратном — 76,6; трехкратном — 69,34; четырехкратном — 59% пациентов [8].

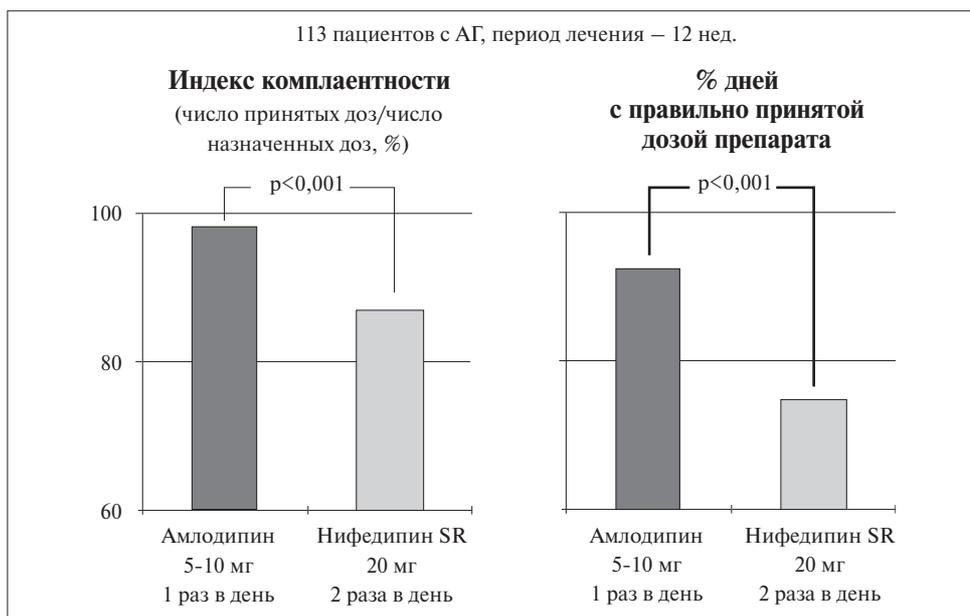
В одном исследовании [20] (рис. 1 и 2) анализировалось выполнение назначений врача при лечении различными антагонистами кальция в течение 12-недельного периода. На приведенных рисунках видно как процент с правильно принятой дозой препарата, а также достижение целевого уровня САД в ночные часы соотносятся с индексом комплаентности.

Комплаенс гипотензивной терапии также определяется возрастом пациентов, их полом, социально-экономическим положением и другими демографическими факторами. Так, было проведено обследование комплаенса 2173 пациентов, получающих трандоллаприл. В группе лиц старше 60 лет врачебные рекомендации выполнялись более четко, чем среди пациентов младше 60 лет. Мужчины чаще забывали принимать препарат, чем женщины. Курильщики реже соблюдали предписанный режим приема, чем некурящие пациенты [9]. В сходном исследовании, проведенном во Франции, было показано, что наиболее низкий комплаенс гипотензивной терапии ингибиторами АПФ наблюдается у лиц младше 60 лет и курильщиков. В частности, жители Парижа чаще не соблюдали предписанный режим терапии, чем проживающие в других французских городах или сельской местности [10].

Исследование *Kim и соавт.* (1998) выявило, что примерно 1/3 пациентов, получающих гипотензивную терапию, менее чем в 20% случаев соблюдает предписанный врачом режим приема антигипертензивных препаратов. Наиболее часто причинами низкого уровня комплаенса являлись: безработица (46% случаев), разочарованность в жизни (29%), низкая эффективность терапии, мнение пациента (67%), прием других препаратов (43%), регулярный прием алкоголя (65%).

Рис. 1

Выполнение пациентами назначений врача при лечении различными антагонистами кальция [20]



НОРМОДИПИН®

(АМЛОДИПИН)

Антагонист кальция III поколения
В упаковке 30 таблеток по 5 и 10 мг

Мягкое начало
действия:
риск гипотензии
сведен к нулю

Антиангинальное
действие

ЖИЗНЬ БЕЗ ОСТРЫХ УГЛОВ

Надежный
контроль АД
свыше 24 часов,
в том числе
«ночной»
и «утренней»
гипертонии



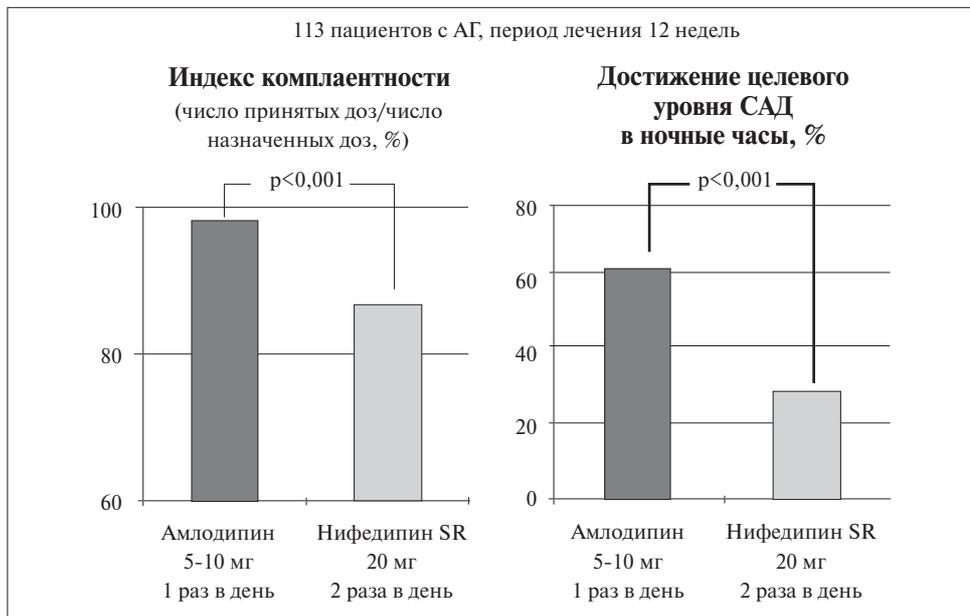
ГЕДЕОН РИХТЕР А.О.

Основан в 1859 году

А/О Химический завод
Гедеон Рихтер
Будапешт, Венгрия
H-1103 Budapest, Gyómrói út 19-21
Тел.: (36-1) 431-5647
Факс: (36-1) 261-3371

Представительство
Гедеон Рихтер А.О. в Москве
123242 Москва, ул. Красная Пресня, 1-7
Тел.: (095) 363-3950
Факс: (095) 363-3949
E-mail: richtercentr@mtu-net.ru
www.g-richter.ru

Результаты лечения АГ в зависимости от выполнения пациентами назначений врача при приеме различных антагонистов кальция [20]



Чем выше был образовательный и интеллектуальный уровень пациентов, тем четче они выполняли предписания врача [11].

Комбинированная терапия характеризуется более низким комплаенсом, чем монотерапия. Так, среди пациентов, получающих лечение по поводу ишемической болезни сердца и гипертонии, комплаенс гипотензивной терапии был существенно ниже среди лиц, получающих только антигипертензивные препараты [12].

На комплаенс гипотензивной терапии также оказывает влияние препарат, назначенный врачом в качестве базисной терапии. Так, комплаенс ингибиторов АПФ примерно в два раза превышает таковой у тиазидных диуретиков [12]. По данным *Dusing u coavm.* (2001), строго врачебные рекомендации соблюдали 71,3% пациентов, получающих лечение лосартаном, 66,5 — амлодипином и 65,5% — метопрололом. Обычно прекращение лечения амлодипином и метопрололом было связано с нежелательными реакциями фармакотерапии, которые не встречались при лечении лосартаном [13].

Среди пациентов, которым в качестве начальной терапии назначены α-блокаторы, правильно предписания врача соблюдали 11% лиц, иАПФ — 44,3, периферические вазодилататоры — 45, тиазидные диуретики — 45,5% [14]. Длительная терапия приводит к снижению указанных показателей. Так, при длительной терапии режимы приема препаратов соблюдали 37% пациентов, получающих β-блокаторы, 36 — диуретики, 42 — иАПФ, 75% — блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Как в кратковременных, так и в долговременных исследованиях, блокаторы ангиотензиновых рецепторов характеризуются одним из наиболее высо-

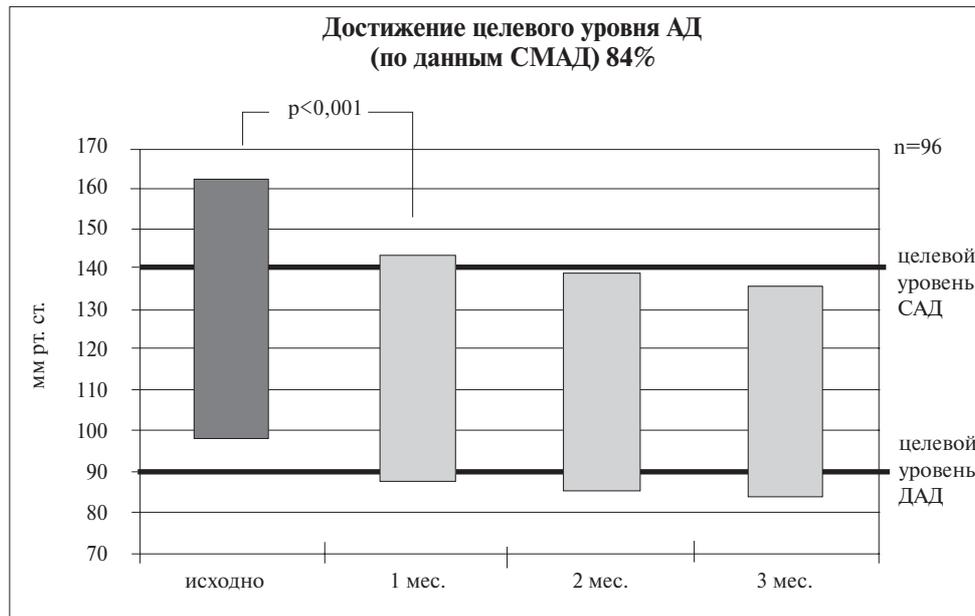
ких уровней комплаенса среди гипотензивных препаратов, который оказывается выше или сравним с таковым у ингибиторов АПФ. При этом среди блокаторов ангиотензиновых рецепторов наиболее высокий уровень комплаенса найден у лосартана [15].

Отказ от гипотензивной терапии может быть также обусловлен отсутствием у пациента субъективной убежденности в необходимости проводимого лечения. Многие пациенты боятся, что препараты, особенно применяемые длительно, могут негативно сказаться на их состоянии здоровья, что вред, причиняемый их приемом, может превысить возможную пользу. Некоторые пациенты опасаются привыкания к препаратам, боятся того, что в дальнейшем не смогут обходиться без лечения. В ряде случаев виноват в преждевременном прекращении приема лекарственного препарата врач, который не объяснил пациенту необходимость длительной непрерывной терапии. Примерно 60% больных склонны прекращать гипотензивную терапию после того, как достигли эффекта снижения артериального давления, при этом более 70% лиц, преждевременно прекративших лечение по данной причине, не были заблаговременно предупреждены врачом о необходимости продолжения фармакотерапии даже после достижения стабильного снижения артериального давления [16].

В ряде случаев комплаентность может быть повышена быстрым достижением целевого уровня АД. Так, например, в исследовании, проведенном *Kovacs P.* целевой уровень АД (по данным СМАД) был достигнут в течение месяца у 84% пациентов (рис. 3) [22].

В ряде случаев пациенты преждевременно прекращают лечение из-за сложностей доступа к лекарству:

Влияние НОРМОДИПИНА на показатели АД при артериальной гипертензии [22]



необходимость посетить врача с тем, чтобы выписать рецепт, является причиной преждевременного прекращения лечения в 20-40% случаев. Неудобство приема некоторых лекарственных форм также сказывается на уровне комплаенса терапии. Так, наиболее низким уровнем комплаенса характеризуются порошки и препараты, которые необходимо предварительно растворять в воде. Наиболее высокий уровень комплаенса отмечается у лекарственных форм, которые не требуется запивать какой-либо жидкостью [16].

Низкий уровень комплаенса гипотензивной терапии, приводящий к снижению ее эффективности и повышению вероятности развития осложнений гипертонии, обуславливает необходимость поиска путей повышения комплаенса. Одним из путей повышения комплаенса является мониторинг пациентов. Так, введение регулярного измерения артериального давления привело к тому, что врачебные рекомендации стали соблюдать более 90% пациентов, которые ранее выполняли их менее чем в 20% случаев [17]. Введение телефонного мониторинга за соблюдением режима терапии пациентами привело к тому, что они стали соблюдать врачебные рекомендации в 26-36% случаев чаще [18].

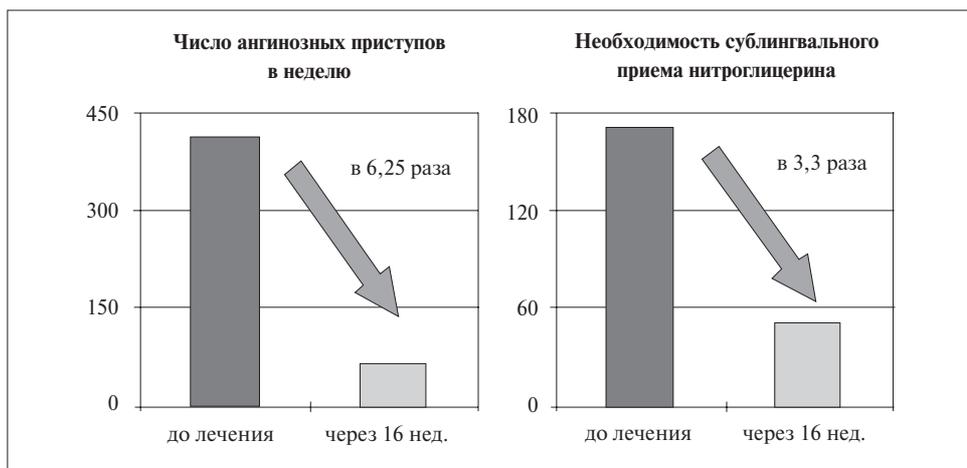
Одной из основных стратегий повышения комплаенса гипотензивной терапии считается разработка фармакологических препаратов, которые можно принимать один раз в сутки. Как уже было отмечено выше, увеличение числа приемов лекарственных препаратов сопровождается снижением уровня комплаенса. Оптимальным уровнем комплаенса обладают препараты с длительностью терапевтического эффекта 24 ч и более. В этом случае даже однократно пропущенный прием

препарата не приводит к критическому повышению артериального давления [4]. К препаратам, обладающими подобными свойствами, относятся: некоторые ингибиторы АПФ (лизиноприл, эналаприл, трандолаприл и др.), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (в первую очередь лосартан), β -блокатор ацебутолол, некоторые антагонисты кальция (амлодипин, бепридил и др.) и тиазидные диуретики (хлорталидон). При этом фармакологическое действие трандолаприла, лосартана, амлодипина и хлорталидона продолжается более 24 ч, поэтому при длительной терапии этими препаратами пропущенный однократно прием не приводит к изменению артериального давления.

Снижение дозировки лекарственных препаратов также может повысить комплаенс проводимой терапии, т.к. при этом снижается ее стоимость и уменьшается вероятность развития нежелательных реакций. Поэтому для повышения комплаенса проводимой терапии рекомендуется начинать лечение с минимальных терапевтических доз препаратов, лишь при неэффективности подобной терапии возможно ступенчатое увеличение дозы. Также при необходимости длительной терапии рекомендуется снижать дозы препарата до минимума, позволяющего стабильно контролировать артериальное давление [19]. Так, пациенты, получавшие лечение бендрофлуазидом в дозе 1,25 мг/сут, чаще соблюдали рекомендации врача, чем принимавшие 2,5 мг/сут [5].

Снижение дозировки сопутствующих лекарственных препаратов также повышает комплаентность проводимой терапии [21]. В недавно проведенном ис-

Лечение НОРМОДИПИНОМ пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с ИБС [21]



следовании *Keltai M.* группа из 191 пациента имевших сочетание АГ и ИБС получала лечение Нормодипином в дозе 5 мг. Было описано, что число ангинозных приступов в неделю через 16 нед. уменьшилось в 6,25 раз, а необходимость в сублингвальном приеме нитроглицерина снизилась в 3,3 раза к концу исследования [21] (рис. 4).

Таким образом, как следует из приведенных данных, гипотензивная терапия в целом характеризуется невысоким уровнем комплаенса. Для повышения уровня комплаенса необходим целый комплекс мер, которые могли бы привести к более четкому соблюдению пациентом врачебных рекомендаций по режимам

фармакотерапии. Подобное повышение уровня комплаенса могло бы позволить снизить риск смерти от гипертонии и ее осложнений.

Abstract

Clinical studies documented noncompliance with blood-pressure lowering drug regimes. Compliance is greatest with ARBs, followed in order ACE inhibitors, CCBs, beta-blockers and diuretics. Factors affecting compliance include adverse reactions, treatment cost, treatment regimen and so on. Strategies for improving compliance of antihypertensive therapy are discussed.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Insull W.* J Inter Med 1997; 241 (4): 317-25.
2. *McCarthy R.* Business Health 1998; 16: 27-33.
3. *Payne K.S., Esmonde-White S.* Curr Hypertens Rep 2000;2: 515-24.
4. *Cramer J.A.* Am J Managed Care, 1998; 4(11): 1563-8.
5. *Girvin B., Johnston G.D.* J Hypertens 1998; 16(7): 1049-54.
6. *Lynch J.C.* Pharm Times 2000; Jan: 12-7.
7. *Rosen R.C.* Blood Press 1997; 6 Suppl 1: 47-51.
8. *Christensen D.B. et al.* Med Care 1997; 35(11): 1164-70.
9. *Vaur L. et al.* Am J Hypertens 1999; 12 (4 Pt 1): 374-80.
10. *Vaisse B. et al.* Am J Hypertens 1998; 11 (4 Pt 2): 79A.
11. *Kim M.T. et al.* Circulation 1997; 96 (8 Suppl 1): 1-351.
12. *Monane M. et al.* Am J Hypertens 1997;10(7): 697-704.
13. *Dusing R. et al.* Am J Hypertens 2001; 14 (4 Pt 2): 98A.
14. *Bailey J.E. et al.* Clin Ther 1996; 18(6): 1252-62.
15. *Bocuzzi S.J. et al.* Am J Hypertens 2001; 14 (4 Pt 2): 10A.
16. *Johnson M.J. et al.* Clin Nurs Res, 1999; 8(4): 318-35.
17. *Waeber B. et al.* Int J Clin Pract 1999; 53(1): 37-8.
18. *Friedman R.H.* J Med System 1998; 22(2): 95-101.
19. *Cohen J.S.* Arch Intern Med 2001; 161 (6): 880-5.
20. *Mounier-Vehier C; Bernaud C; Carre A et al., Am J Hypertens 1998; 11 (4 Pt 1): 478-486*
21. *Keltai M.* Antihypertensiv kezeles ISZB-ben. // Debreceni Kardiologiai Napok, 2002
22. *Kovacs P.* Nagybetegszamu hazai hypertonia vizsgalatok. // Debreceni Kardiologiai Napok, 2002

Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии

А.Л. Хохлов, Л.А. Лисенкова, А.А. Раков

Кафедра клинической фармакологии Ярославской государственной медицинской академии

Артериальная гипертония (АГ) является одним из самых распространенных заболеваний, возникновение которого сопряжено со значительным увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности [6, 7]. Среди наиболее частых и высокозатратных осложнений: ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), гипертоническая энцефалопатия с развитием деменции, поражение почек с формированием хронической почечной недостаточности (ХПН) [1, 2, 3]. Приверженность терапии вообще, а гипотензивной в частности, является залогом успешного лечения заболевания, уменьшением частоты развития осложнений.

Несмотря на большое количество применяемых на сегодняшний день антигипертензивных препаратов, эффективный контроль гипертонии остается актуальной проблемой. В США всего 27% пациентов с повышенным давлением лечатся эффективно (артериальное давление (АД) менее 140/90 мм рт. ст.), 46% пациентов не принимают антигипертензивных препаратов вообще. В Европейском исследовании на 16 000 пациентов, страдающих гипертонией, только 37% лечились эффективно [9].

Среди причин неадекватного контроля АД решающее значение имеют недостаточная эффективность, плохая переносимость антигипертензивной терапии, а также отсутствие приверженности больных лечению (комплаенс). Неосложненная мягкая гипертония зачастую имеет асимптоматическое течение и не ухудшает качество жизни (КЖ), поэтому любые, даже незначительно выраженные нежелательные эффекты гипотензивной терапии могут ухудшить самочувствие больного и вызвать отказ от постоянного приема лекарства [2].

Соблюдение пациентом режима лекарственной терапии зависит от уровня его образования, от того, насколько он доверяет врачу и верит в действенность назначенного лекарственного средства (ЛС), от удобства применения препарата (путь введения, лекарственная форма, количество приемов в сутки и т.д.) [8, 11].

Данные клинических исследований показывают, что отмена антигипертензивных препаратов после 6 мес. от начала приема происходит в 15% случаев при назначении ингибиторов АПФ, 15-20% — диуретиков, 20-25% — бета-блокаторов и около 20% — при назначении антагонистов кальция [5]. Принимаемые препараты должны, помимо высокой антигипертензивной эффективности, иметь хорошую переносимость, удобный режим дозирования. Если в результате проводимой терапии ухудшается КЖ, то полезность

такого лечения для больного существенно снижается, и наоборот, улучшение КЖ мотивирует больных к приему ЛС. Большая часть информации, касающейся воздействия гипертонии на КЖ, относится к эффекту антигипертензивной терапии, который изучался в рамках клинических исследований, таких как HOT, SHEP, EWPHE, STOP, MRS, TOMHS и многих других [8, 10].

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

Удачный первоначальный выбор антигипертензивной терапии часто играет решающую роль в приверженности пациента к лечению. Недостаточно объективных факторов для определения прогноза лечения АГ (активность ренина плазмы, раса, возраст). В связи с чем выбор препарата, как правило, осуществляется эмпирически и предсказать индивидуальный ответ на лечение у каждого конкретного больного очень трудно [5]. Учитывая, что антигипертензивные препараты полностью проявляют свой потенциал в среднем через месяц, подбор терапии может растянуться на длительное время, что отрицательно сказывается на приверженности пациентов к лечению. Усугубляет картину недостаточная мотивация, когда люди, страдающие АГ, не считают нужным постоянно принимать антигипертензивные средства. По данным *Caro с соавт.* [9], только 78% больных, страдающих 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. Нередко причины невысокой эф-

фективности лечения скрываются в назначении монотерапии или низкой приверженности пациентов к лечению при необходимости использования нескольких препаратов. Для больных АГ свойственны высокий уровень невротизации, большая частота тревожно-депрессивных расстройств, влияние которых на приверженность к терапии изучено недостаточно. Таким образом, знание модифицируемых факторов, определяющих уровень приверженности к терапии, позволит оптимизировать подходы к лечению больных с АГ.

Цель исследования: провести анализ факторов, влияющих на приверженность гипотензивной терапии на амбулаторном этапе.

Материалы и методы. В исследование включены две группы больных (табл. 1) с АГ I-III степени, I-III стадии, риском 2-4:

1. Организованная популяция – 234 больных, являющихся сотрудниками нефтеперерабатывающей промышленности (группа А).

2. Неорганизованная популяция – 650 человек, обратившихся в поликлиники г. Ярославля (Дзержинский, Красноперекоский, Фрунзенский районы) за период осень 2000 – весна 2002 года (группа Б)).

Таблица 1

Возрастно-половая характеристика обследованных больных

Возраст	Организованная популяция, n=234	Неорганизованная популяция, n=650
Общий	45,6±0,9**	65,2±2,9**
Средний возраст женщин	47,4±1,3	66,2±0,9
Число, % женщин в группе	54 23,08%±0,42	432 66,46%±0,47
Средний возраст мужчин	40,7±1,6	62,2±2,1
Число, % мужчин в группе	180 76,92%±0,42	218 33,54%±0,47
Средний стаж заболевания	2,8±1,1*	8,8±2,4*

Примечание: * - $p < 0,001$, ** - $p < 0,01$

Изученные группы пациентов достоверно различаются по возрасту и стажу заболевания. Средний возраст составил 45,6±0,9 лет в группе А и 65,2±2,9 – в группе Б. Средняя длительность АГ – в группе А 2,8±1,1, в группе Б – 8,8±2,4 лет. Подавляющее число обследованных имели АГ II степени (160-179/100-109 мм рт. ст.) – 493 человека (55,76%). II стадия АГ отметили у 809 человек (91,52%). Достоверно чаще среди пациентов неорганизованной популяции, по сравнению с организованной, выявляли АГ II-III стадии ($p < 0,001$), а также высокий и очень высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений ($p < 0,001$). По распространенности факторов риска развития осложнений АГ достоверных различий между группами не обнаружили.

На каждого больного заполнялась индивидуальная карта с указанием демографических данных пациента, медицинского анамнеза, назначавшихся антигипертензивных препаратов с указанием режима их применения и длительности лечения; анкета, отражавшая приверженность терапии, причины отказа от нее; опросник по тревоге и депрессии (HAD); 100-миллиметровая шкала по оценке качества жизни.

В процессе опроса была оценена приверженность пациентов получаемой терапии. Проведена градация по следующим группам: низкая приверженность – соблюдается до 30% врачебных рекомендаций; средняя – от 30 до 70%; достаточная – более 70%.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью компьютерной программы БИОСТАТИСТИКА, Excel для Windows 98. Для качественных переменных определяли частоту и долю (в %) от общего числа случаев. Для количественных переменных – среднее арифметическое, стандартное отклонение. Описательная статистика, включающая в количество наблюдений частоту и долю (в %) от общего числа случаев, была выполнена для всех анализируемых показателей.

Результаты и обсуждение. Одним из ведущих факторов, оказывающих влияние на приверженность терапии, оказался недостаток денежных средств, причем достоверных различий для популяций не получено (табл. 2). Заметим, что пациенты ориентировались на цену упаковки препарата без учета лечения возможных осложнений АГ.

Таблица 2

Факторы, влияющие на приверженность пациентов терапии

Факторы	Группа А, n=234	Группа Б, n=650
Недостаток средств	39,7%±0,48	42,1%±0,49
Недоверие к врачу	21,8%±0,41	20,8%±0,41
Забывчивость	18,3%±0,36	19,1%±,39
Недооценка тяжести состояния	13,7%±0,34	11,6%±0,32
Неверие в успех лечения	5,9%±0,23	6,2%±0,24
Другие	0,6%±0,07	0,2%±0,04

Примечание: $p > 0,05$ при сравнении групп А и Б

Второе положение по значимости при опросе обеих групп заняло недоверие к врачу, «забывчивость» вышла на 3-е место (18,3 и 19,1%), что, безусловно, соотносится с «недооценкой тяжести состояния» (13,7 и 11,6%). Не верили в успех лечения 5,9% опрошенных среди организованной популяции и 6,2% – среди неорганизованной.

Часто пациенты не соблюдают рекомендации врача по приему конкретного препарата, переходя на более дешевые дженерики. Факторы, влияющие на данный выбор, представлены в табл. 3.

Итак, на первое место вышла стоимость ЛС (34,8 и 30,4%), затем – рекомендации врача (22,1 и 25,3%), да-

Таблица 3
Факторы, влияющие на выбор лекарственного препарата

Факторы	Группа А, n=234	Группа Б, n=650
Стоимость ЛС	34,8%±0,47	30,4%±0,46
Рекомендация врача	22,1%±0,41	25,3%±0,43
Реклама	14,7%±0,35	13,1%±0,34
Эффективность препарата	12,7%±0,33	14,4%±0,35
Советы родственников, знакомых	9,7%±0,29	12,5%±0,33
Отсутствие нежелательных явлений	3,9%±0,19	2,0%±0,14
Удобство приема	1,4%±0,12	1,7%±0,13
Репутация фирмы-производителя	0,7%±0,08	0,6%±0,08

Примечание: $p > 0,05$ при сравнении групп А и Б

лее примерно одинаковы по значимости реклама и эффективность препарата (с точки зрения самого больного). Советы родственников, знакомых выступают ведущими при выборе препарата примерно для 10% респондентов. Отсутствие нежелательных явлений, удобство приема, репутация фирмы-производителя практически не влияют на выбор ЛС. Это является особенностью российского фармацевтического рынка, что можно объяснить отсутствием доступной информации о различных лекарственных формах препаратов (например, пролонгированного действия), а также ориентацией на цену упаковки (более низкую для дженериков). Все это указывает на необходимость целенаправленного обучения больных с АГ.

По вышеуказанным критериям приверженности к терапии определены группы пациентов. Достаточно привержены гипотензивной терапии лишь 24,8% больных организованной популяции и 26,7% – неорганизованной (табл. 4).

При небольшом сроке заболевания (организованная популяция) достаточная приверженность гипотензивной терапии достоверно чаще отмечена у женщин (70,4% против 32,4%, $p < 0,001$). У мужчин прослеживается обратная тенденция, то есть увеличение комплаентности при длительном течении АГ (11,1 – 15,6%, $p > 0,05$). Эти факторы уравнивают значения приверженности для обеих популяций.

Достоверных различий в приверженности к терапии между организованной и неорганизованной популяциями не выявлено, что позволило объединить группы для расчета влияния стажа заболевания, степени и стадии, осложнений АГ, уровня образования и других факторов на комплаентность.

С увеличением стажа заболевания (табл. 5) снижается комплаентность гипотензивной терапии ($p < 0,001$), достигая минимума при стаже от 3 до 10 лет. При выявлении заболевания пациенты по-разному относятся к лечению. Выделены две основные группы: активно лечащиеся и избегающие терапии. С течением заболевания несколько увеличивается последняя группа, что сопровождается увеличением доли лиц со средней комплаентностью (56,9% при стаже от 3 до 10 лет).

С течением заболевания пациенты начинают более активно лечиться, с соответственным увеличением группы достаточной приверженности терапии, однако около половины (48,6% больных) по-прежнему избегают лечения.

Таблица 4

Приверженность гипотензивной терапии

Приверженность терапии	Организованная популяция, n=234 группа 1		Неорганизованная популяция, n=650 группа 2	
	женщины n=54 группа 1А	мужчины n=180 группа 1Б	женщины n=432 группа 2А	мужчины n=218 группа 2Б
Низкая	90 38,5%±0,48		243 37,4%±0,48	
	7 12,9%±0,33 ¹	83 42,8%±0,49	167 38,5%±0,48 ¹	76 34,9%±0,48
Средняя	86 36,7%±0,48		233 35,9%±0,48	
	9 16,7%±0,37 ²	77 42,8%±0,49	125 28,9%±0,45 ²	108 49,5%±0,49
Достаточная	58 24,8%±0,43		174 26,7%±0,44	
	38 70,4%±0,45 ²	20 11,1%±0,31 ³	140 32,4%±0,47 ²	34 15,6%±0,36 ³

Примечание: ¹ - $p < 0,001$, ² - $p < 0,01$, ³ - при сравнении 1А и 2А групп.

Таблица 5

Стаж заболевания и приверженность гипотензивной терапии

Приверженность терапии	Менее 3 лет n=172 группа 1	От 3 до 10 лет n=418 группа 2	Более 10 лет n=294 группа 3
Низкая	62 36,1%±0,48	128 30,6%±0,46	143 48,6%±0,49
Средняя	12 7,0%±0,25	249 59,6%±0,49	58 19,8%±0,39
Достаточная	98 56,9%±0,49	41 9,8%±0,29	93 31,6%±0,46
<i>Достоверность:</i>			
для низкой	$P_{1-2} > 0,05$	$P_{2-3} < 0,001$	$P_{1-3} < 0,01$
для средней	$P_{1-2} < 0,001$	$P_{2-3} < 0,001$	$P_{1-3} < 0,001$
для достаточной	$P_{1-2} < 0,001$	$P_{2-3} < 0,001$	$P_{1-3} < 0,01$

Таблица 6

Влияние степени артериальной гипертензии на приверженность терапии

Приверженность терапии	I степень n=202 группа 1	II степень n=493 группа 2	III степень n=189 группа 3
Низкая	138 68,3%±0,46	187 37,9%±0,48	8 4,2%±0,20
Средняя	56 27,7%±0,45	204 41,4%±0,49	59 31,2%±0,46
Достаточная	8 4,0%±0,19	102 20,7%±0,40	122 64,6%±0,48
<i>Достоверность:</i>			
для низкой	$P_{1-2} < 0,01$	$P_{2-3} < 0,001$	$P_{1-3} < 0,001$
для средней	$P_{1-2} < 0,01$	$P_{2-3} < 0,05$	$P_{1-3} > 0,05$
для достаточной	$P_{1-2} < 0,001$	$P_{2-3} < 0,001$	$P_{1-3} < 0,001$

Согласно полученным данным (табл. 6), пациенты с I-II, по сравнению с III степенью АГ, менее привержены гипотензивной терапии ($p < 0,001$), что можно объяснить отсутствием субъективных признаков заболевания, хорошим самочувствием и высоким КЖ пациентов.

Такая же тенденция прослеживается при сравнении приверженности гипотензивной терапии на различных стадиях АГ. Пациенты с I стадией АГ менее привержены назначенной терапии (доля лиц с низкой комплаентностью составила 76,0% по сравнению со II и III – 36,8 и 12,0% соответственно при $p < 0,001$). Это также объяснимо отсутствием клинической симптоматики заболевания на ранних этапах.

Наличие осложнений АГ (инсульт, инфаркт миокарда в анамнезе, ХСН) увеличивает количество одновременно назначаемых ЛС, что ведет к потреблению меньшего, нежели рекомендуемого, числа препаратов. Наибольшее число пациентов с достаточной комплаентностью имеют ХСН и ПИМ (табл. 7), достоверно чаще пациенты с последствиями ОНМК менее привержены гипотензивной терапии ($p < 0,001$). Это можно объяснить меньшей симптоматикой последствий ОНМК, характерными для этого заболевания курсами терапии сосудодобивными препаратами и ноотропами (кавинтон, трентал, актовегин, пирацетам), которые ассоциируются у пациентов с курсовым лечением и самой АГ.

Уровень образования (среднее, среднеспециальное, высшее) должен играть определенную роль в комплаентности, однако данных литературы по этому вопросу недостаточно [2]. Представляется, что чем выше уровень образования, тем тщательнее пациент должен соблюдать рекомендации врача, но, с другой стороны, могут возникать сомнения в компетенции доктора, правильности назначений.

Выявлено, что уровень образования оказывает значительное влияние на комплаенс: достаточная приверженность терапии в группе высшего образования – 60,2%, среднеспециального – 11,6%, среднего – 11,1% ($p < 0,001$ при сравнении групп 3 и 2, 3 и 1). Различий же между группами среднего и среднеспециального образования не выявлено (рис. 1).

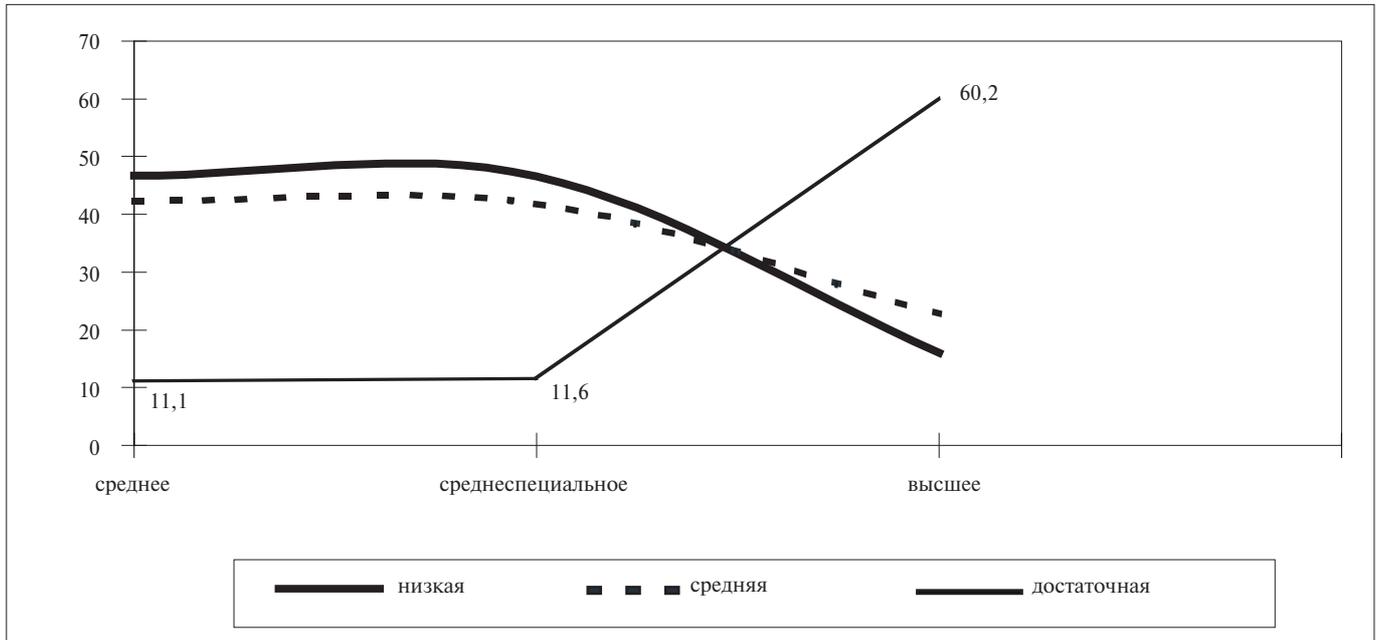
Трудовая и социальная жизнь больного ограничивается при определении у него группы инвалидности

Таблица 7

Влияние осложнений артериальной гипертензии на приверженность к терапии

Приверженность терапии	ПИМ n=45 группа 1	ОНМК n=30 группа 2	ПИМ+ХСН n=39 группа 3	ХСН n=369 группа 4
Низкая	3 6,7%±0,25	14 46,6%±0,49	0 0%	109 29,5%±0,46
Средняя	24 53,3%±0,49	8 26,7%±0,44	18 46,2%±0,49	112 30,4%±0,46
Достаточная	18 40,0%±0,49	8 26,7%±0,44	21 53,8%±0,49	148 40,1%±0,49
<i>Достоверность:</i>				
для низкой	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$	$P_{2-3} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,01$	$P_{3-4} < 0,001$	$P_{1-4} < 0,001$
для средней	$P_{1-2} < 0,01$ $P_{1-3} > 0,05$	$P_{2-3} < 0,01$ $P_{2-4} > 0,5$	$P_{3-4} > 0,05$	$P_{1-4} < 0,05$
для достаточной	$P_{1-2} < 0,01$	$P_{2-3} < 0,001$	$P_{3-4} > 0,05$	$P_{1-4} > 0,05$

Приверженность гипотензивной терапии: влияние уровня образования



(что подразумевает тяжелое течение заболевания и наличие осложнений).

При наличии III, а тем более II группы инвалидности (табл. 8) увеличивается доля лиц с достаточной приверженностью гипотензивной терапии (с 18,8, 52,1 до 76,3%, $p < 0,001$ при сравнении групп 1 и 2, 2 и 3).

Наличие группы инвалидности предполагает наличие льготного отпуска ЛС. Кроме того, частичными льготами (до 75% гипотензивных препаратов) обладают некоторые пенсионеры, а также обследованные сотрудники нефтеперерабатывающей промышленности при диспансеризации. На 1-е место среди факторов, влияющих на соблюдение рекомендаций врача, вышло «отсутствие средств» (табл. 2), а среди влияющих на выбор конкретного препарата – «стоимость ЛС» (табл. 3), поэтому наличие льгот представляется немаловаж-

ным (рис. 2). Чем выше уровень льгот, тем выше комплаентность гипотензивной терапии. В качестве примера можно привести рост доли лиц с достаточной приверженностью: 10,4, 48,3 и 76,3% ($p < 0,001$ при сравнении групп 1 и 2, 2 и 3).

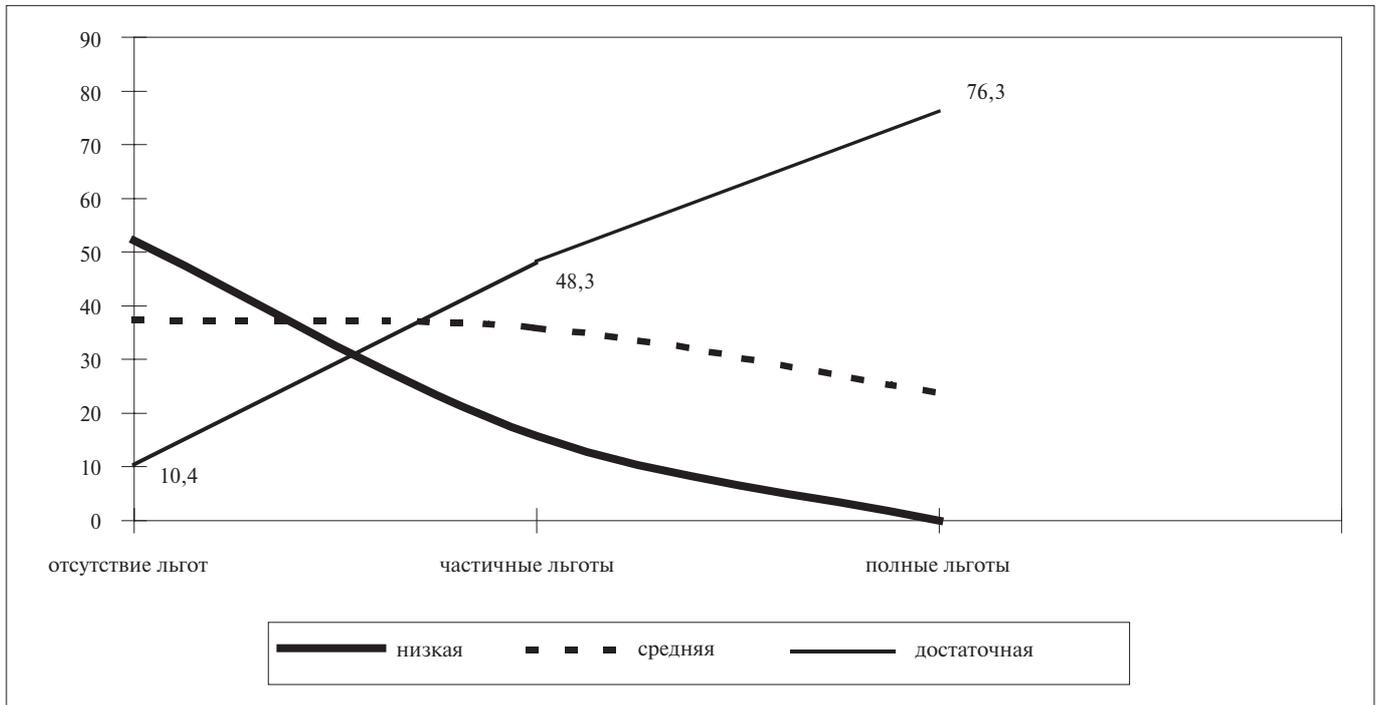
На сегодняшний день в лечении АГ акценты смещаются с врача на пациента. Без активного участия и желания лечиться последнего трудно добиться решения кратко- и среднесрочных (снижение АД до целевых цифр), а тем более долгосрочных задач (профилактика развития и/или прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений). Одним их наиболее важных факторов, способствующих качественному сотрудничеству, представляется информированность больного не только о наличии у него заболевания, но и о возможностях современной гипотензивной терапии, об ос-

Влияние наличия группы инвалидности на приверженность терапии

Таблица 8

Приверженность терапии	Инвалидность		
	отсутствие n=729 группа 1	III группа n=96 группа 2	II группа n=59 группа 3
Низкая	321 44,0%±0,49	12 12,5%±0,33	0 0%
Средняя	271 37,2%±0,48	34 35,4%±0,48	14 23,7%±0,42
Достаточная	137 18,8%±0,39	50 52,1%±0,49	45 76,3%±0,43
<i>Достоверность:</i>			
для низкой	$P_{1-2} < 0,001$	$P_{2-3} < 0,001$	$P_{1-3} < 0,001$
для средней	$P_{1-2} > 0,05$	$P_{2-3} < 0,01$	$P_{1-3} < 0,01$
для достаточной	$P_{1-2} < 0,001$	$P_{2-3} < 0,001$	$P_{1-3} < 0,001$

Приверженность гипотензивной терапии: влияние наличия льготного отпуска лекарств



ложнениях АГ. Сведения пациенты должны получать в беседе с лечащим доктором, чтении специальной литературы, при посещении «школ для больных с гипертонией».

Таким образом, информированность пациентов (табл. 9) несколько выше в группе Б, чем в группе А: ничего не знают об осложнениях АГ 17,5 и 33,8% соответственно ($p < 0,001$), информированы достаточно – 39,1 и 25,2% больных ($p < 0,001$). Это можно объяснить более длительным стажем заболевания в неорганизованной популяции, большей озабоченностью своим здоровьем.

Приверженность гипотензивной терапии напрямую зависит от информированности больных об осложнениях АГ (рис. 3). Доля лиц с низкой комплаентностью уменьшается параллельно увеличению информированности пациентов: 60,1; 42,3 и 18,2% ($p < 0,001$

при сравнении групп 1 и 2, 2 и 3). Достаточная приверженность к терапии отмечается у 59,7% пациентов при условии их информированности.

В рамках работы было проведено исследование тревоги и депрессии с использованием опросника HAD (табл. 10). Пациенты были распределены на четыре группы в зависимости от количества набранных баллов: 0-7 – диагностически незначимая тревога, отсутствие депрессии; 8-11 – пограничные расстройства; 11-16 – клинически значимая депрессия; более 16 – тревожные расстройства.

Из представленных данных (табл. 10) можно сделать вывод о широком распространении тревожно-депрессивных расстройств среди больных АГ: клинически значимые нарушения наблюдаются у 40% пациентов организованной популяции и у 41,9% – неорганизованной. Достоверных различий по распространенности психических расстройств между двумя популяциями не выявлено, что позволило объединить популяции для дальнейшей оценки влияния невротизации на комплаенс.

Таблица 9

Информированность об осложнениях артериальной гипертензии

Информированность	Группа А, n=234	Группа Б, n=650
Низкая ¹	79 33,8%±0,47*	114 17,5%±0,38*
Средняя ²	96 41,0%±0,49	282 43,4%±0,49
Достаточная ³	59 25,2%±0,43*	254 39,1%±0,49*

Примечание: ¹ – пациенты ничего не знают об осложнениях АГ; ² – пациенты знают недостаточно, со слов родственников и знакомых; ³ – информация достаточно полная, получена при беседе с лечащим врачом; * - $< 0,001$ при сравнении групп А и Б.

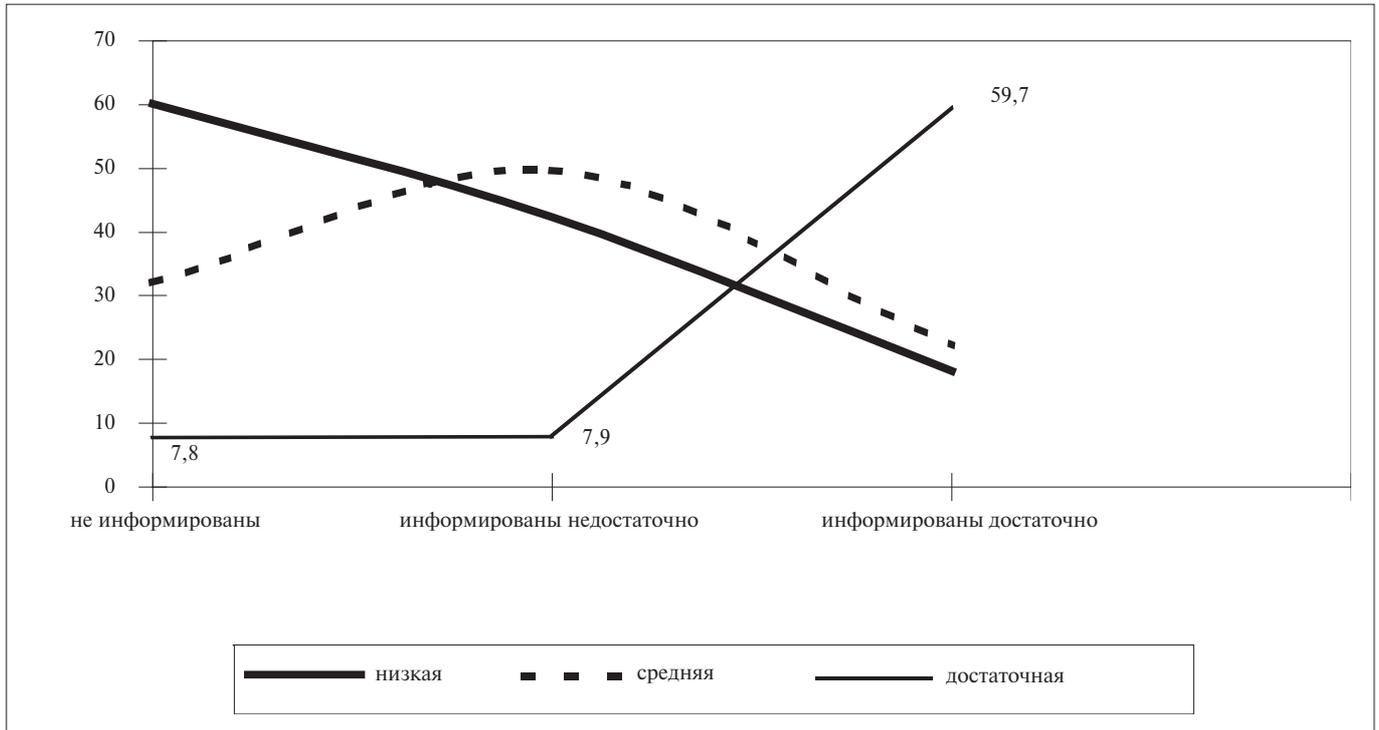
Таблица 10

Оценка тревоги и депрессии по шкале HAD

Количество баллов	Группа А, n=234	Группа Б, n=650
0-7	20,8%±0,41	19,4%±0,39
8-11	39,2%±0,48	38,7%±0,48
11-16	31,7%±0,46	32,8%±0,47
более	16 8,3%±0,27	9,1%±0,29

Примечание: $p > 0,05$ при сравнении групп А и Б

Приверженность гипотензивной терапии: влияние информированности об осложнениях артериальной гипертензии



Общее число пациентов с низкой приверженностью гипотензивной терапии составило 333 человека (37,7%±0,48), со средней – 319 (36,1%±0,48), с достаточной – 232 человека (26,2%±0,44). Затем была оценена взаимосвязь тревожно-депрессивных расстройств и комплаентности гипотензивной терапии (табл. 11).

Пациенты с нормальным уровнем тревожности более привержены гипотензивной терапии (69,7% – с достаточной комплаентностью) нежели с погранич-

ным уровнем тревоги (17,7%) и клинически значимой депрессией (12,2%). Некоторое повышение комплаенса наблюдается в группе тревожных расстройств (18%), что можно объяснить наличием большого количества соматических и психических жалоб, желанием пациента получить эффективное лечение.

Суммируя изложенное, можно заключить, что успешность антигипертензивной терапии во многом зависит от количества управляемых и неуправляемых факторов, влияющих на приверженность пациентов к

Таблица 11

Взаимосвязь уровня тревоги, депрессии (по HAD) и приверженности терапии

Приверженность гипотензивной терапии	Норма n=175 группа 1	Пограничные расстройства n=344 группа 2	Клинически значимая депрессия n=287 группа 3	Тревожные расстройства n=78 группа 4
низкая	20 11,4%±0,32	110 32,0%±0,47	166 57,8%±0,44	37 47,4%±0,53
средняя	33 18,9%±0,39	173 50,3%±0,50	86 30,0%±0,46	27 34,6%±0,23
достаточная	122 69,7%±0,46	61 17,7%±,38	35 12,2%±0,3	14 18,0%±0,38
<i>достоверность:</i>				
для низкой	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001	P ₂₋₃ <0,01 P ₂₋₄ <0,01	P ₃₋₄ <0,05	P ₁₋₄ <0,001
для средней	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,01	P ₂₋₃ <0,01 P ₂₋₄ <0,01	P ₃₋₄ >0,05	P ₁₋₄ <0,001
для достаточной	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001	P ₂₋₃ >0,05 P ₂₋₄ >0,05	P ₃₋₄ <0,05	P ₁₋₄ <0,001

лечению. Недостаточный комплаенс можно оценивать как дополнительный фактор риска неблагоприятного течения АГ, что необходимо учитывать при проведении антигипертензивной терапии.

Выводы. Одной из основных проблем амбулаторного лечения артериальной гипертензии является несоблюдение частоты, дозировок и длительности приема препаратов — 39,5%, что обусловлено низкой приверженностью пациентов к антигипертензивной терапии — в 63,1% случаев.

Факторы низкой приверженности антигипертензивной терапии следующие:

— неуправляемые: мужской пол; стаж заболевания от 3 до 10 лет;

— управляемые: I-II степень артериальной гипертензии; недостаток денежных средств; отсутствие льгот-

ного отпуска гипотензивных средств; более низкий уровень образования (среднее, среднеспециальное); низкая информированность об осложнениях и возможностях современной терапии артериальной гипертензии; высокий уровень тревожно-депрессивных расстройств.

Abstract

Compliance to treatment in hypertension is poor and optimal BP control is achieved in only a small minority. The study shows the affecting factors on compliance and non-compliance in concrete hypertensive patients' population at outpatient department. The study highlights the need for regular screening coupled with educational programs to detect and optimally treat hypertension in the community.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Соколова Л.А. Пограничная артериальная гипертензия. — СПб.: Гиппократ. — 1992. — 192 с.
2. Арабидзе Г.Г., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия. Справочное руководство по диагностике и лечению. - М. - 1999.
3. АРГУС. Артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп. Монография. — М.: ООО «МИА», 2002. — 448 с.: ил.
4. Белоусов Ю.Б., Быков А.В. Клинические и экономические аспекты рационального использования лекарственных препаратов. // Клини фармакол. и фармакотер. —1996. - 3. — С.23-27.
5. Метелица В.И., Дуда С.Г., Островская Т.П. и др. «Каптоприл и качество жизни»: влияние антигипертензивных средств основных групп на качество жизни больных из различных популяций. Многоцентровое исследование // Тер. архив. — 1996. — Т.68, (4). — С.29-35.
6. Недогода С.В., Марченко И.В., Чалыби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ангиотензинпревращающего фермента эналаприла (ренитека, энапа, эднита, инворила, энванса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью // Артериальная гипертензия. — 2000. — №1. - С.52-55.
7. Оганов Р.Г. Эпидемиология артериальной гипертензии в России, возможности профилактики // Тер. архив. — 1997. — 69. — С.3-6.
8. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии: Рук. для практикующих врачей. / Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова, Д.Ю. Белоусов, А.И. Вялков и др. Под общ. ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой. — М.: Бионика. — 2002. — 368 с.
9. Caro J.J., Jackson J., Speckman J. et al. Compliance as a function of initial choice of antihypertensive drug. // Am J. Hypertens.- 1997. - 10. - 141A (Abstract).
10. Plaisted C.L., Lin P. H. et al. The effect of dietary patterns on quality of life: A substudy of Dietary Approaches to Stop Hypertension trial // J-AM-DIET-ASSOC. —1999.- Vol.99. - 8 Suppl. — P.84-89.
11. Wilson-Davis K. Study design and the use of statistics in drug use research. In: McGavock H. (ed). Handbook of Use Research Methodology. 1st ed. Newcastle: The United Kingdom Drug Utilization Research Group. — 2000. — 36-55.

Клиническая характеристика тяжелой бронхиальной астмы у детей и организация наблюдения больных: результаты многоцентрового национального исследования НАБАТ

А.Г. Чучалин¹, Л.М. Огородова², Ф.И. Петровский², Д.С. Коростовцев³,
О.А. Аликова⁴, Н.В. Казакевич⁵, Т.М. Льюрова⁶, И.А. Деев²

- ¹ - НИИ пульмонологии Минздрава России
- ² - Сибирский государственный медицинский университет
- ³ - Санкт-Петербургская педиатрическая медицинская академия
- ⁴ - Отделенческая клиническая больница станции Волгоград-1
- ⁵ - Тюменская медицинская академия
- ⁶ - Министерство здравоохранения республики Коми

С целью изучения качества мониторинга, особенностей течения и терапии тяжелой бронхиальной астмы у детей проведено одномоментное ретроспективное исследование в пяти городах России (Волгограде, Санкт-Петербурге, Сыктывкаре, Томске, Тюмени). В исследовании приняли участие 304 больных тяжелой бронхиальной астмой в возрасте $12,8 \pm 0,2$ лет, соответствующих критериям включения. Показано, что тяжелая бронхиальная астма у детей в реальной клинической практике является неконтролируемым заболеванием. 42% больных демонстрируют терапевтически резистентный фенотип болезни. Они неоднократно в течение года госпитализируются и иногда нуждаются в лечении в отделениях интенсивной терапии. Базисная терапия бронхиальной астмы у детей не соответствует рекомендациям ни с точки зрения объемов, ни с точки зрения ступенчатого принципа лечения. Комбинация ингаляционных кортикостероидов и длительнодействующих β_2 -агонистов назначается только самым тяжелым пациентам, что противоречит современным рекомендациям и профилактическим принципам использования базисной терапии. Не выполняются основные положения согласительных документов по мониторингу и ведению больных тяжелой бронхиальной астмой.

Бронхиальная астма (БА) занимает ведущее место в структуре бронхолегочной патологии у детей [1, 2, 3]. Наиболее проблематична тяжелая БА [2, 4]. Несмотря на невысокую частоту в структуре астмы, тяжелые формы болезни представляют значительные трудности для врачей. Эти больные в первую очередь составляют группу риска по неблагоприятным исходам, инвалидизации, нестабильного течения заболевания [4]. Усилия многих клинических и исследовательских центров направлены на то, чтобы лучше понимать механизмы тяжелой астмы и, следовательно, более успешно лечить таких пациентов.

В последние 3–5 лет были завершены важные эпидемиологические исследования, результаты которых свидетельствуют, что тяжелая астма чаще является самостоятельным фенотипом болезни, имеющим только ей свойственные черты. Так, анализ исходов астмы и астмаподобных симптомов, проведенный в рамках ис-

следования «The Melbourne Asthma Study», показал, что чем тяжелее астма у ребенка, тем меньше вероятность ее ремиссии во взрослом возрасте [5]. Все больше накапливается данных о преимущественной «стабильности перехода заболевания»: дети с легкой астмой во взрослом возрасте имеют ремиссию или легкое течение заболевания, тогда как дети с тяжелой астмой страдают персистирующей тяжелой астмой и по достижении совершеннолетия [5]. Оценка динамики функции внешнего дыхания (ФВД) в течение периода наблюдения (с 7 до 42 лет) позволила установить, что у испытуемых из групп «астма» и «тяжелая астма», сформированных в 7–10 лет, имеется сниженная функция легких во взрослом возрасте [5].

Важная информация, полученная благодаря последним исследованиям по тяжелой астме, касается особых механизмов сложноконтролируемых форм болезни, связанных с низкой чувствительностью к про-

тивноастматической терапии [6]. Было показано, что существуют генетические и иммунологические механизмы, ответственные за такую активность воспаления, которая не контролируется обычными дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и требует других терапевтических подходов [6]. Ситуация с низкой чувствительностью к терапии может возникнуть на любом этапе течения тяжелой астмы и является обратимой при условии адекватной базисной терапии [7].

Эти данные принципиально меняют тактику ведения больных тяжелой астмой, показывая, что в этой группе пациентов необходимо систематическое мониторирование симптомов и функций, а также серьезный контроль базисной терапии (поддерживающей и терапии обострения). Опыт других стран свидетельствует, что внедрение 6 частей лечения БА, декларированный GINA, позволяет добиться целей лечения даже при тяжелой БА [4].

Целью исследования явилось изучение качества диагностики, мониторирования, особенностей течения и терапии тяжелой БА у детей в разных регионах России, влияния заболевания на образ жизни пациентов и отношение пациента к проводимой терапии и используемым препаратам.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 5 центров в Волгограде, Санкт-Петербурге, Сыктывкаре, Томске, Тюмени. В каждом центре предполагалось заполнить по 50, а в Сыктывкаре - 100 индивидуальных регистрационных карт (ИРК) больных тяжелой БА. Во всех этих центрах последовательно отбирались и анализировались амбулаторные карты пациентов в возрасте от 6 до 18 лет с установленным диагнозом «бронхиальная астма, тяжелая форма», которые наблюдались в исследовательском центре не менее одного года от периода включения в исследование.

ИРК состояла из трех разделов, один из которых заполнялся врачом (раздел I), второй – пациентом (раздел II), третий – родителями или официальными опекунами лиц, не достигших возраста 18 лет (раздел III). В ИРК вносилась информация о демографических данных пациента, диагнозе, течении заболевания, объеме обследования, методах контроля триггеров, назначенной и фактически получаемой терапии с углубленным анализом применения системных глюкокортикостероидов (СКС). В разделах II и III дополнительно были включены вопросы, касающиеся мониторирования симптомов и функций, образования пациента и удовлетворенности лечением. Все данные, занесенные в раздел, заполняемый врачом, должны были документально подтверждаться или быть полученными самим исследователем. Разделы II и III заполнялись пациентом или родителями пациента самостоятельно в отсутствие врача. После заполнения ИРК очередного пациента исследователь заполнял также электронную версию ИРК

(шаблон в виде листа MS Excel) и отправлял ее по электронной почте в течение 7 дней в центральную лабораторию.

Данные группировались в соответствии с задачами исследования. Статистическая обработка проводилась при помощи пакета программ Statistica for Windows 5.0. Для сравнения частот качественных признаков использовался критерий χ^2 , для сравнения количественных и полуколичественных признаков – U критерий Манна-Уитни. Качественные данные представлены в виде абсолютных или относительных частот (%), количественные - в виде $X \pm x$, где X – среднее арифметическое, x – ошибка среднего. Разницу значений считали значимой при $p < 0,05$.

Результаты исследования. В исследование было включено 304 больных, средний возраст детей составил $12,8 \pm 0,2$ лет, средняя продолжительность болезни к моменту включения в исследование – 7,7 лет. Во всех центрах среди больных преобладали мальчики (68,8%, $p = 0,000 01$). Согласно критериям включения, все больные страдали атопической БА.

Как уже отмечалось, у некоторых пациентов с тяжелой, так называемой сложной «терапевтически резистентной» бронхиальной астмой адекватно, согласно рекомендациям, проводимая терапия не дает желаемых улучшений. В соответствии с заключением рабочей группы Европейского респираторного общества тяжелой/терапевтически резистентной называют БА, при которой заболевание недостаточно контролируется (присутствие хронических симптомов, эпизодические обострения, персистирующая и варьирующая обструкция воздухоносных путей, постоянная потребность в β_2 -агонистах короткого действия), несмотря на применение адекватных доз кортикостероидов (800 мкг беклометазона дипропионата или 400 мкг флутиказона пропионата) [7]. Сложноконтролируемая астма является в клиническом смысле гетерогенной группой, у части больных она протекает в виде следующих клинических фенотипов: фатальная (близкая к фатальной), нестабильная (Brittle), астма с постоянной бронхиальной обструкцией [7]. У другой части пациентов не удается конкретно указать клинический вариант течения, а диагностируется только нарушение чувствительности к противоастматической терапии [6].

На долю сложной БА в данном исследовании пришлось 42% больных, причем количество пациентов различалось по регионам: от 86% в Тюмени до 6% в Волгограде (см. табл. 1). У большинства детей не был верифицирован клинический фенотип сложноконтролируемой БА (35% от числа всех больных, включенных в исследование), чаще всего во всех центрах указывали на нестабильную тяжелую БА (5,3%), причем такие больные имелись во всех центрах, на фатальную пришелся 1%, на астму с постоянной бронхиальной обструкцией - 1,3% больных. Особенности диагностики терапевтически резистентных

Таблица 1

Клинические фенотипы тяжелой бронхиальной астмы у детей, %

Фенотипы	Волгоград	Санкт-Петербург	Сыктывкар	Тюмень	Томск	Всего
Терапевтически-резистентная астма (фенотип не установлен)	6	78	35	86	14	42
Фатальная астма	0	2	2	0	0	1
Brittle астма	0	6	6	12	2	5
Астма с постоянной обструкцией	0	0	4	0	0	1,3

форм тяжелой БА таковы, что только долговременное мониторингирование позволяет дать достоверное заключение об адекватности объема терапии текущей тяжести болезни.

I. Обучение пациента с целью формирования партнерских отношений в процессе их ведения. Обучение больных имеет важное значение в ведении больных тяжелой БА. Пациент и члены его семьи должны получить необходимую информацию о заболевании и пройти обучение в «астма-школе» для выработки навыков успешного контроля заболевания и поддержания удовлетворительного качества жизни [4].

При оценке внедрения образования в рутинную клиническую практику ведения детей с тяжелой БА установлено, что «астма-школу» посетили хотя бы один раз только 60% больных, причем этот показатель значительно варьировал от 1/3 детей в Санкт-Петербурге и Волгограде, до 96% - в Сыктывкаре. Поскольку в ряде центров в исследование были включены дети, проживающие в сельской местности, не все анкетированные больные имели возможность посещать «астма-школу». В таких ситуациях особенно важным является наличие у пациента разработанного вместе с врачом «плана действий» в период обострения. 83% опрошенных указали, что у них имеется «план действий», причем распределение по центрам было равномерным.

II. Оценка и мониторингирование тяжести БА с помощью дневника симптомов и количественной оценки функционального состояния легких. Как показали результаты AIRE, пациенты и их родители, как правило, не умеют адекватно ориентироваться в текущем состоянии и чаще недооценивают тяжесть болезни и переоценивают результаты лечения [6]. В связи с этим важное значение имеют специально разработанные дневники самоконтроля, которые содержат информацию о симптомах и их выраженности в течение суток, ежедневно применяемых лекарственных средствах и состоянии функции легких и могут быть основным документом, объективно и комплексно характеризующим течение БА.

Анализ данных, полученных из ИРК, подтвердил, что дневник самоконтроля используют в среднем 59% пациентов: от 40% в Тюмени и Волгограде до 74% в Томске. На регулярное определение пиковой скорости выдоха (ПСВ) указывают 52% больных, причем в Санкт-Петербурге таких оказалось 80%. Очевидно, что оценка ПСВ в Санкт-Петербурге распространена шире, чем ведение дневников самоконтроля. В подтвержде-

ние этому только 2% пациентов из этого центра не имеют пикфлоуметра, а в Сыктывкаре таких более 30%. Исходя из содержания амбулаторных карт, подавляющее число врачей на приеме проводят пикфлоуметрию и используют показатели ПСВ для оценки текущей ситуации и решения вопроса об объеме терапии. Что касается проведения спирографического исследования, то хотя бы один раз оно проводилось у всех больных, однако только у 27% повторно в течение последнего года наблюдения. Эти результаты значительно ниже данных AIRE о частоте спирографического обследования в большинстве европейских стран [6].

III. Устранение воздействия факторов риска. Предотвращение воздействия аллергенов и триггеров является необходимым для профилактики обострения или неблагоприятной динамики заболевания [4].

Как показало проведенное исследование, из общего числа детей с тяжелой бронхиальной астмой 5% составляют группу активных курильщиков, более 30% - пассивных. Наиболее печальна ситуация в Сыктывкаре, где выявлено более 10% активных и 38% пассивных курильщиков. Возможно, это связано с сельскими районами проживания пациентов, анкетированных исследовательским центром г. Сыктывкара. Сопоставляя наши данные с результатами эпидемиологических исследований AIRE, следует отметить, к сожалению, более высокую частоту пассивного курения среди больных детей в России [6]. Судя по этим данным, существует необходимость более широкого и более активного внедрения антитабачных программ среди детей, больных БА.

Что касается устранения воздействия аллергенов, то осуществление этих мероприятий вызывает значительные трудности в повседневной жизни больного ребенка. Так, более 50% из них сталкиваются с причинно-значимыми аллергенами в школе, около 70% - дома, причем в северных центрах таких детей оказалось меньше, чем в южных. Результаты исследования продемонстрировали активную позицию со стороны лечащего врача-аллерголога к осуществлению профилактических мероприятий: у 99% больных в анамнезе имеется указание на проведение кожных аллергопроб и у 50% детей определен уровень IgE (установлен патогенетический вариант БА). Однако неконкретность, высокая затратность рекомендаций, предложенных сегодня для больных, и невысокий уровень доказательности делает их выполнение нереальным в рутинной практике.

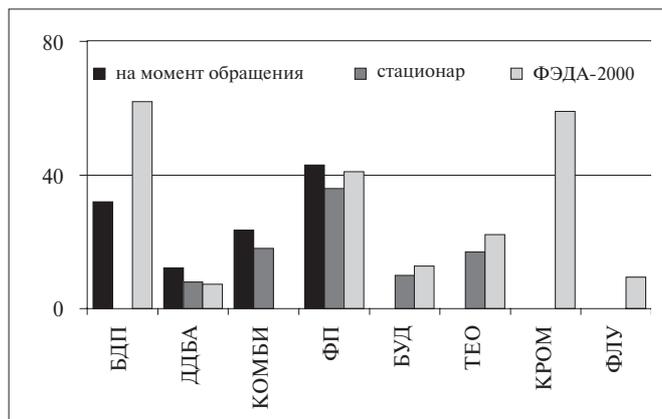
IV. Разработка индивидуального плана медикаментозной терапии для длительного ведения больных. Адекватная и своевременно назначенная противовоспалительная терапия позволяет предотвратить развитие обострений, контролировать симптомы и функцию легких. Несмотря на существование рекомендаций о выборе препаратов и их доз реальная клиническая практика все еще далека от идеала.

В табл. 2 представлены данные о частоте назначения средств текущей базисной терапии для лечения больных тяжелой БА.

В целом иГКС получали все больные, включенные в исследование. Наиболее часто назначаемым препаратом был флутиказона пропионат (Фликсотид, GSK) – 42,8% пациентов, далее следовал беклометазона дипропионат (Бекотид, Бекодиски, Беклазон, Беклоджет - 9,9; 5,6; 3,6 и 2,3% соответственно), на долю будесонида (Будесонид форте, Пульмикорт) пришлось 17,5% (16,8 и 0,7% соответственно), а флунисолида (Ингакорт) – 2%. Отношение врачей к данной группе препаратов существенно различалось в разных регионах: от явного предпочтения флутиказону пропионату в Волгограде, Томске и Сыктывкаре до более частого применения беклометазона дипропионата в Санкт-Петербурге и Тюмени. Следует признать, что структура потребления противовоспалительных препаратов при тяжелой астме у детей значительно улучшилась во всех регионах по сравнению с данными, полученными в

Рис. 1.

Применение основных средств базисной терапии бронхиальной астмы, по данным исследований НАБАТ-2002 и ФЭДА-2000



2000 г. в рамках проекта «Фармакоэпидемиология детской астмы» (ФЭДА) (рис. 1) [5].

Так, в 2000 г. свыше 50% больных тяжелой астмой в качестве препаратов базисной терапии получали кромогликат или недокромил [10]. В рамках настоящего исследования назначение кромоглитатов зафиксировано только у двух пациентов в качестве монопрепаратов базисной терапии. Антилейкотриеновые препараты не были назначены ни одному ребенку, что, возможно, связано со стоимостью препарата, недостаточной практикой его применения врачами России (не

Таблица 2

Применение средств базисной терапии в центрах (данные на момент включения, %)

Препарат	Волгоград	Санкт-Петербург	Сыктывкар	Тюмень	Томск	Всего
Альдецин	0	0	0	4	0	0,7
Астафен	0	0	0	4	0	0,7
Беклазон	0	18*	0	2	2	3,6
Беклоджет	6	8*	0	0	0	2,3
Беклофорте	0	2	0	0	0	0,3
Бекодиски	0	0	10,6	0	12	5,6
Бекотид	0	8	16,3	4	14	9,9
Беклазон ЛД	0	0	0	0	2	0,3
Бенакорт	0	2	0	0	0	0,3
Будесонид Форте	0	38*	2,9*	58*	0	16,8
Ингакорт	0	0	0	12*	0	2
Кромоглин	0	0	1	0	0	0,3
Кропоз	0	0	0	0	4	0,7
Пульмикорт	0	0	0	4	0	0,7
Сальметер	2	0	1	0	8*	2
Серевент	8	26*	5,8	16	12	12,2
Серетид	16	8*	41,3*	12	20	23,4
Симбикорт	0	0	0	2	0	0,3
Тайлед	0	0	1	2	0	0,7
Теопек	2	4	7,7	2	0	3,9
Теогард	0	0	0	2	0	0,3
Фликсотид	86*	28*	42,3	6*	52	42,8
Форадил	0	0	0	16*	2	3

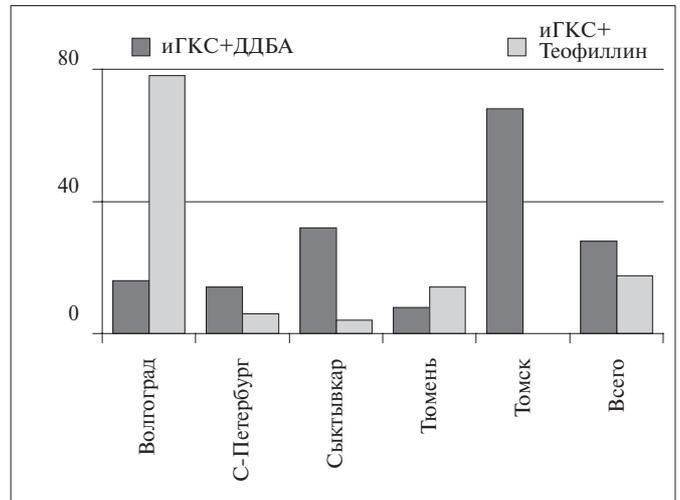
Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с показателем «Всего».

проводились масштабные многоцентровые исследования), но вполне вероятно также и с тем, что среди больных, включенных в данное исследование, не оказалось ребенка с аспириновой астмой, редко встречающейся в этом возрасте.

С 2002 г. в качестве официально рекомендованных методов лечения больных тяжелой БА предложена комбинация ингаляционных кортикостероидов и длительно действующих β_2 -агонистов, что позволяет использовать с одинаковой эффективностью средние вместо высоких доз иГКС и значительно повышает безопасность длительного применения иГКС. При анализе ИРК больных, включенных в исследование, было зарегистрировано несколько вариантов комбинированной терапии. Доминирующей являлась комбинация иГКС+ДДБА (рис. 2). На ее долю пришлось 42% всех назначений, однако ее частота была не везде одинаковой и варьировала от 24% в Волгограде до 50% в Сыктывкаре и Тюмени, что отражает экономический профиль территорий, возможности льготного отпуска высокотехнологичных дорогостоящих препаратов (Тюмень), а также хороший уровень организации программных мероприятий в отдельных регионах (Сыктывкар). Наряду с этой комбинацией в текущей базисной терапии использовались у 3% больных иГКС+Теофиллин (Сыктывкар, Тюмень), у 1% - иГКС+кромогликат натрия, в единичных случаях встречались сочетания иГКС+ДДБА+Теофиллин и ИКС+кетотифин.

При госпитализации пациентов комбинированная терапия назначалась чаще, но если в амбулаторной практике преимущество было отдано комбинации иГКС+ДДБА, то в стационарах Волгограда и Тюмени отмечалось преобладание комбинация иГКС+Теофиллин (рис. 3). Принимая во внимание, что в исследовательских центрах, участвовавших в данном проекте, отсутствуют возможности индивидуального контроля концентрации метилксантинов, факт

Рис. 3
Использование комбинированной терапии (%)
(данные последней госпитализации)



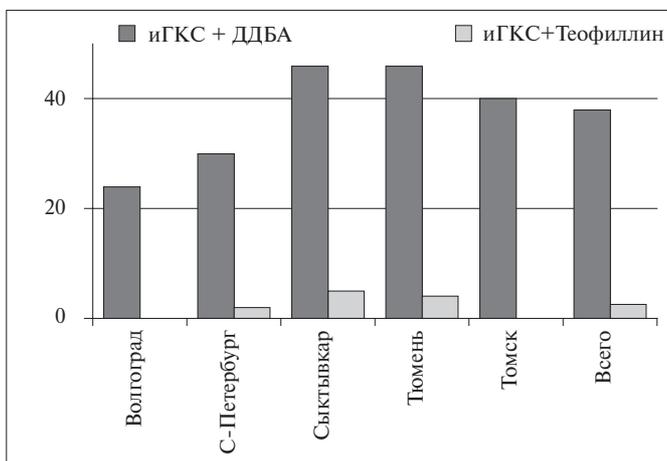
смены комбинации на менее оптимальную при госпитализации ребенка нельзя признать удовлетворительным.

В ведении и лечении детей, больных тяжелой БА, во всем мире доминирует влияние врачей стационаров. Такой факт был установлен и в исследовании ФЭДА [10]. Это связано с тем, что неоднократные госпитализации пациентов вносят изменения в лечение, которые в целом определяют долговременную базисную терапию. Следует признать, что в результате госпитализации пациентов в некоторых регионах России базисная терапия ухудшается. Это связано, вероятно, с экономической моделью распределения ресурсов на льготный отпуск препаратов: если он отсутствует на амбулаторном этапе, то компенсируется при госпитализации и наоборот.

V. Разработка планов лечения обострений. Лечение обострений у пациентов с тяжелой БА должно рассматриваться с позиций риска возможного неблагоприятного исхода. Прогноз тяжелых обострений зависит от своевременности, последовательности мероприятий, а также выбора адекватного для каждой клинической ситуации объема терапии. Поэтому план лечения в обострении является полезным документом для больных, способность ориентации которых при обострениях значительно снижается.

Согласно международным согласительным документам, препаратом первого ряда в лечении обострений БА у детей является сальбутамол. При анализе оказания неотложной помощи в стационарах отмечается, что он был наиболее часто применяемым средством. На его долю пришлось назначения у 47% больных, из них в 19% случаев препарат применялся в виде вентолина, 5 - вентолина-небулайзер, 22 - сальбутамола, 1% - сальбутамола-небулайзер. Только в Тюмени предпочтение отдавалось беродуалу, атровент использовался у 2% детей. В Волгограде прием беродуала чередовался с использованием сальбутамола у 78% паци-

Рис. 2
Использование комбинированной терапии (%)
(данные на момент обращения)



Препараты, назначаемые врачами скорой помощи, %

Препарат	Волгоград	Санкт-Петербург	Сыктывкар	Тюмень	Томск	Всего
Беродуал небулайзер	0	18*	0	0	0	3
Сальбутамол небулайзер	0	2	0	0	0	0,3
Саламол небулайзер	0	2	0	0	0	0,3
Вентолин небулайзер	0	0	0	0	0	0
Преднизолон в/в	2	6	0	8	8	4
Эуфиллин в/в	6	8	0	28*	24*	10,9
Пульмикорт небулайзер	0	2	0	0	0	0,3
Преднизолон в/м	0	0	0	6	26	5,3
Сальбутамол – спейсер	0	0	0	4	20	4
Эуфиллин - таблетки	0	0	0	0	8	1,3

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с показателем для остальных центров.

ентов. Достаточно часто еще в некоторых регионах используется эуфиллин парентерально: в Тюмени на его назначение указано в 26% ИРК, в Сыктывкаре – в 13,5, в Санкт-Петербурге – в 10%, а в Томске и Волгограде он не применялся в течение последнего года.

Использование бронхорасширяющих препаратов на этапе скорой медицинской помощи демонстрирует значительное отставание внедрения международных и национальных рекомендаций (табл. 3). По-прежнему наиболее часто применяемым препаратом остается эуфиллин парентерального введения. На его использование бригадами скорой медицинской помощи (СМП) указано в 11% ИРК, далее следует сальбутамол (5,27%, в том числе в небулах - 0,66%) и беродуал (2,96%). В Томске кратность применения сальбутамола (вентолин ДАИ+спейсер) в структуре препаратов СМП была самой высокой и достигала 25%, только по два случая приема сальбутамола указано в Санкт-Петербурге и Тюмени. В Волгограде лишь в 6% ИРК указаны бронхорасширяющие препараты, использованные СМП. В одном городе (Санкт-Петербург) и только у одного ребенка применен пульмикорт в небулах.

Что касается применения систем доставки препаратов для оказания неотложной помощи больным тяжелой БА, то никогда не прибегали к помощи небулайзера 69% детей, спейсера - 55%. Этот тревожный факт свидетельствует о нарушении алгоритма неотложной помощи при обострении БА и о явно недостаточном внедрении современных технологий ведения больных при обострении БА на этапе скорой медицинской помощи.

Частота госпитализаций (стационар круглосуточного и дневного пребывания анализировались суммарно) в год составила в среднем среди всех наблюдаемых в центрах пациентов 1,7 (табл. 4). Средняя кратность госпитализаций среди фактически госпитализированных больных составила 1,1 в Санкт-Петербурге, 1,3 – в Сыктывкаре, 1,4 – в Тюмени, 1,9 - в Волгограде, 2,7 – в Томске. Следует иметь в виду, что в некоторых центрах частота госпитализаций связана с необходимостью переосвидетельствования на инвалидность, в других – с отсутствием льготного отпуска препаратов амбулаторным больным и компенсационной ролью стационаров в обеспечении бесплатного лечения, наконец, в некоторых регионах существующая модель образовательных программ замкнута на стационары (респираторные образовательные центры).

В связи с этим более корректной характеристикой ведения обострения является длительность пребывания в отделении интенсивной терапии (ОИТ) в течение года. Как показал анализ ИРК, этот показатель значительно варьировал и составил от 0,24 дня из расчета на всех пациентов в Тюмени до 0,0 в Томске. Что касается обращений в СМП, то таких случаев в течение последнего года наблюдалось от 40 в Санкт-Петербурге и Сыктывкаре до 60 в Томске, при этом в пересчете на одного больного в Томске СМП вызывали реже, а в Сыктывкаре чаще.

Применение СКС характеризует тяжесть БА и частоту обострений. Результаты анализа ИРК, отраженные в табл. 5, показывают, что тактика применения

Таблица 4

Потребление ресурсов здравоохранения при тяжелой бронхиальной астме у детей

Показатели	Волгоград	Санкт-Петербург	Сыктывкар	Тюмень	Томск	Всего
Количество пациентов, имевших госпитализации, %	90	60	63	74	100	74
Количество госпитализаций	1,8	1,2	1,3	1,4	2,7	1,7
Общая продолжительность госпитализаций, дней	17	23	24	16	44	25
Количество вызовов скорой помощи	2,2	1,8	2,9	2,4	1,8	2,3

Таблица 5

Применение системных кортикостероидов в течение последнего года

Показатели	Волгоград	Санкт-Петербург	Сыктывкар	Тюмень	Томск	Всего
Количество принимавших, %	22	8*	18,3*	64*	68*	32,9
Количество эпизодов применения	1,09±0,09*	1,25±0,25	1,32±0,23*	1,78±0,18	2,29±0,27*	1,77±0,12
Общая продолжительность применения	3,27±0,42*	10,5±3,28	5,63±1,53*	6,28±1,09*	10,65±2,87*	10,54±1,26
Число пациентов, регулярно применявших СКС, %	0	8*	0,96	2	0	1,97

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с показателем «Всего».

СКС значительно различалась по регионам: реже СКС применяли в Санкт-Петербурге (8% больных – в среднем один эпизод на больного в год) и чаще всего в Тюмени и в Томске (64 и 68% соответственно, около двух эпизодов на больного в год). Общая продолжительность применения составила от 3 дней в Волгограде до 10 дней в Санкт-Петербурге и Томске.

VI. Обеспечение регулярного наблюдения. Пациент с тяжелой БА нуждается в постоянном наблюдении и поддержке со стороны врача. Запланированные визиты в течение последнего года совершили все больные, включенные в исследование, причем среднее количество запланированных визитов в год составило 6,9 (табл.6).

Дополнительно к этому пациенты осуществляли визиты по поводу ухудшения состояния: от 58% больных в Томске до 90% в Тюмени, среднее количество визитов на одного больного в год составило 4,4. Ряд пациентов (всего 10%) обращался по случаю неблагоприятных лекарственных явлений (НЛЯ). По собственному желанию дополнительно к вышесказанному обратились 32% больных. Таким образом, в среднем в течение года больные с тяжелой БА обращаются к врачу 15 раз.

Обсуждение. Позиции документа GINA и Российской национальной программы «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» заключаются в том, что тяжелая БА характеризуется ежедневными, постоянными в течение наблюдаемого периода времени, дневными и ночными симптомами кашля, удушья, свистящего дыхания или тяжести в грудной клетке. Нередко такие больные демонстрируют нестабильное течение астмы с тяжелыми и даже близкими к фатальным обострениями. Они неоднократно в течение года госпитализируются и иногда нуждаются в лечении в ОИТ. Пациенты с тяжелой БА чаще других используют СКС и прибегают к помощи бригад СМП. Все согласительные документы рекомендуют

врачу решать вопрос в пользу тяжелой астмы, если имеется хотя бы один параметр тяжелого течения болезни [4]. Это продиктовано высоким риском летальности в этой группе больных и необходимостью серьезной аргументации текущей агрессивной терапии и постоянного наблюдения.

Характеристика тяжелой БА у детей, включенных в исследование, свидетельствует, что в реальной педиатрической практике тяжелая БА протекает с большим количеством дневных и ночных симптомов, которые значительно выражены по тяжести (табл. 7, рис. 4).

Подтверждено также предположение о клиническом и патогенетическом полиморфизме тяжелой БА. Так, у 42% больных зафиксирована так называемая сложная терапевтически резистентная астма, отличающаяся достоверно более тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом (табл. 8). Но только у 7,6% больных верифицирован фенотип сложной БА. Между тем диагностика редких фенотипов сложной астмы требует внимания педиатров, т.к. факторы риска неконтролируемого течения заболевания в этих ситуациях во многом связаны с высокой чувствительностью к аллергенам, с сопутствующими заболеваниями, которые плохо выявляются и лечатся, а также с особыми механизмами воспаления (аспириновый, дисгормональный, иммунный и др.), требующими расширенного обследования и индивидуальных программ лечения. Результаты диагностики сложноконтролируемой астмы показывают значительные различия по количеству больных в разных регионах: от 86% в Тюмени до 6% в Волгограде. Такая разница не является результатом половозрастных особенностей, вклада сопутствующих заболеваний или климато-географических условий проживания, а, вероятно, связана с отсутствием согласованного мнения экспертов (клинических рекомендаций) и недостаточным количеством материалов и исследований по этой проблеме. Известно, что слож-

Таблица 6

Потребление ресурсов здравоохранения при тяжелой бронхиальной астме у детей

Показатели	Волгоград	Санкт-Петербург	Сыктывкар	Тюмень	Томск	Всего
Количество запланированных визитов	8,7	7,5	5,4	9,1	5,9	6,9
Количество визитов из-за ухудшения течения астмы	6,9	2,3	3,2	7,2	2,5	4,4

Таблица 7

Контроль симптомов при тяжелой бронхиальной астме у детей

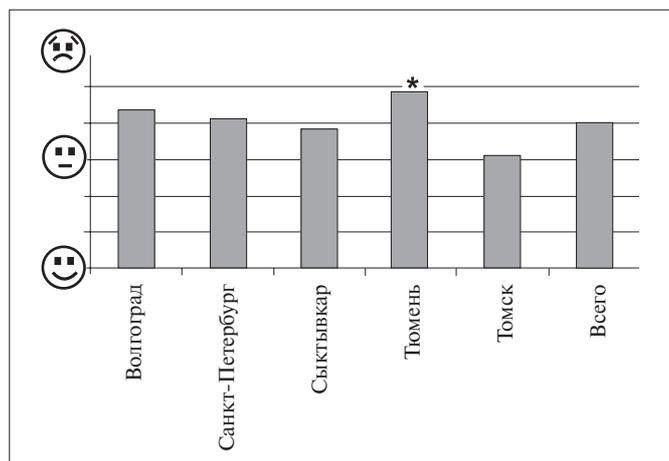
Показатели	Волгоград	Санкт-Петербург	Сыктывкар	Тюмень	Томск	Всего
Дневные симптомы	5	5,3*	2,8*	9,7*	3,1	4,7
Ночные симптомы	4,1*	3,1	1,8*	4,8*	1,1*	2,8

Примечание: данные представлены как среднесуточное число симптомов за последнюю неделю перед включением в исследование.

* - $p < 0,05$ по сравнению со средним показателем для остальных центров.

Рис. 4

Средняя выраженность симптомов за последнюю неделю



Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению со средним показателем для остальных центров.

ная астма встречается у 30–40% больных тяжелой БА и составляет высокий риск относительно летальности, осложнений от применения СКС, затрат здравоохранения, поэтому проблема является актуальной и ждет своего решения [10].

Каковы шансы больных с тяжелой БА? Можно ли добиться **полного** контроля над тяжелой БА? Для ответа на этот вопрос в 2001 г. в России было проведено многоцентровое сравнительное исследование эффективности лечения тяжелой нестабильной (Brittle) БА у детей и взрослых при использовании разных режимов терапии [8]. Его результаты продемонстрировали, что в группе больных, принимающих препарат комбинированной терапии Серетид, контроль астмы (well) был достигнут у 87% больных. Выбор режима терапии был решающим в возможности достижения контроля (well): в случае комбинации иГКС+Теофиллина результат составил 16%, иГКС+антилейкотриеновые – 8, удвоение дозы иГКС – 25%.

Каков реальный уровень контроля болезни у детей с тяжелой БА в России? Исходя из результатов обследования детей, включенных в данное исследование, ни один из них не демонстрирует контролируемого течения астмы. Результат слишком пессимистичен... С одной стороны, в настоящее время в России наблюдается хорошая динамика в структуре назначаемых базисных препаратов: в лечении больных тяжелой БА не используется группа кромогликата, менее чем в 5% случаев применяются пролонгированные теофиллины, а также чаще назначаются иГКС с лучшим для детей

Таблица 8
Сравнительная клиническая характеристика терапевтически резистентной и чувствительной бронхиальной астмы

Параметры	Терапевтически резистентная БА	Терапевтически чувствительная БА
Стаж болезни, лет	8,1 ± 0,3	7,4 ± 0,2
ОФВ ₁	72,2 ± 1,7	85,0 ± 1,2
Число госпитализаций за год	0,99 ± 0,1	1,5 ± 0,1*
Количество курсов СКС за год	1,7 ± 0,1	1,4 ± 0,1*
Дневные симптомы	6,0 ± 0,5	3,5 ± 0,4
Ночные симптомы	3,4 ± 0,3	2,2 ± 0,3*
Выраженность симптомов по 3-балльной шкале	2,1 ± 0,1	1,9 ± 0,1*
Частота вызовов СМП за год	1,1 ± 0,2	0,9 ± 0,1
Запланированные визиты	7,2 ± 0,6	5,8 ± 0,6*
Визиты, связанные с ухудшением	0,3 ± 0,1	0,1 ± 0,04
НЛЯ	0,1 ± 0,06	1,2 ± 0,7*

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении двух групп пациентов.

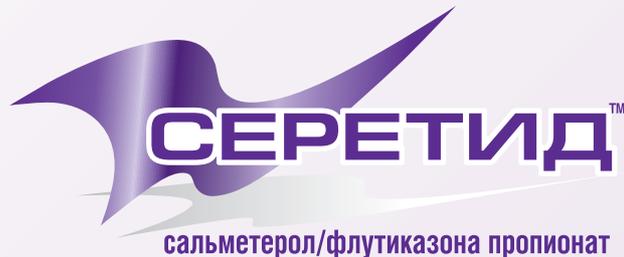
Таблица 9

Выбор базисной терапии у больных с разными фенотипами тяжелой бронхиальной астмы, %

Ответ на противоастматическую терапию	иГКС+ДДБА	иГКС+Теофиллин	иГКС
Резистентная к терапии	50,3	4,8	42,8
Чувствительная к терапии	28,9*	1,3	69,2*

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с резистентной к терапии БА.

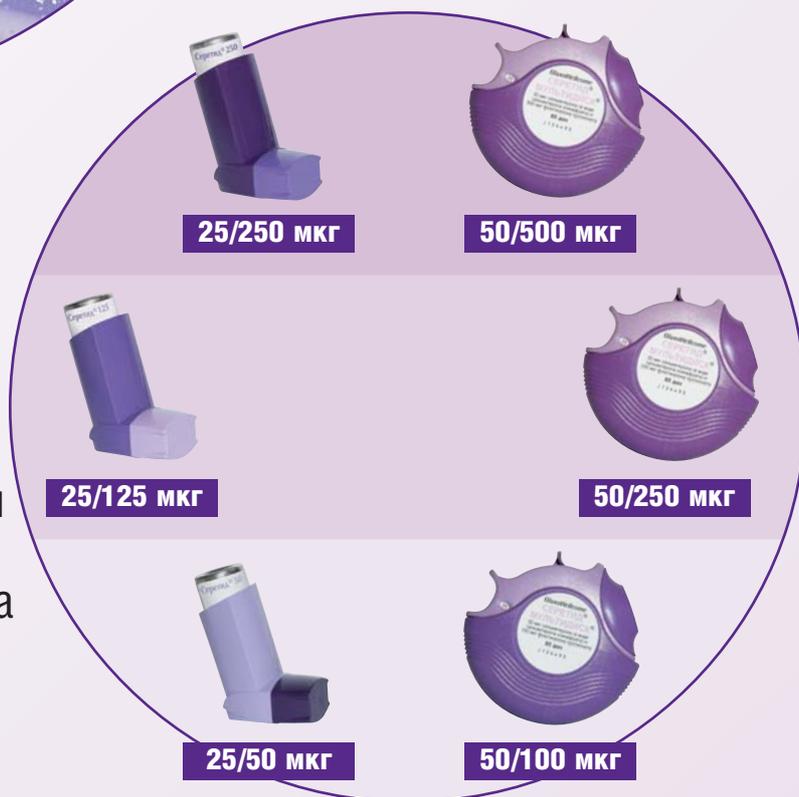
профилем эффективности и безопасности – флутиказон пропионат, около трети пациентов получают комбинированную терапию. С другой стороны, с позиций ориентации целей лечения на достижение контроля над болезнью, этого недостаточно: необходимым условием является строгий режим терапии, выбор комбинации препаратов и контроль течения болезни (мониторинг). Несмотря на то, что согласительные документы, посвященные лечению БА у детей, однозначно указывают на предпочтительность использования комбинации иГКС+ДДБА, в детской практике эти условия не выполняются.



Теперь и в бесфреоновом дозированном аэрозоле для ингаляций!

1
ИНГАЛЯЦИЯ
2
в день **2** раза

2
ИНГАЛЯЦИИ
2
в день **2** раза



Две системы доставки и широкий выбор доз помогут Вам найти решение в любой ситуации

120 доз!



Рис. 5.

Влияние посещения «астма-школы» на частоту дневных, ночных симптомов и госпитализаций

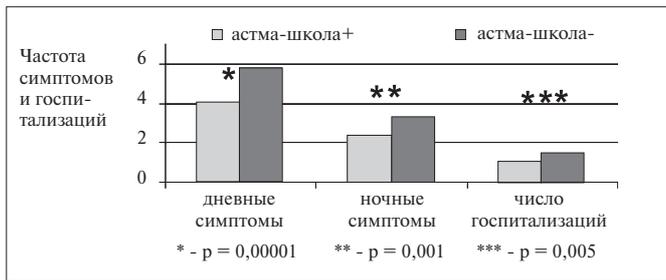


Рис. 6.

Влияние регулярного определения ПСВ и ведения дневника самоконтроля на частоту дневных симптомов

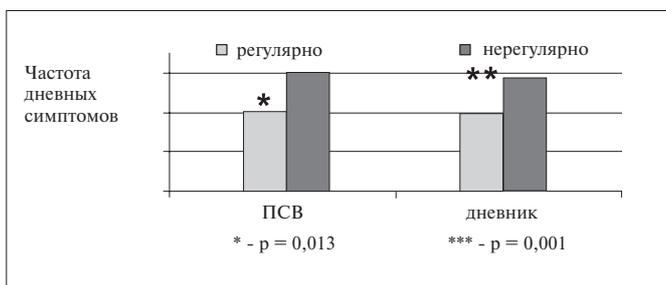
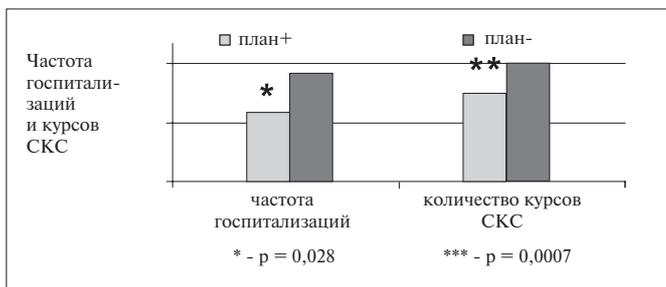


Рис. 7.

Зависимость частоты госпитализаций и количества курсов системных стероидов от наличия плана действий



По результатам анкетирования больных, только 38% больных, включенных в исследование, получали комбинацию иГКС+ДДБА, а в случае госпитализации частота назначений была еще меньше и составила 28%. Распределение пациентов в зависимости от выбранной комбинации представлено в табл. 9.

Как видно из табл. 9, около 2/3 больных с терапевтически чувствительной и 42,8% больных с терапевтически резистентной астмой получали в качестве базисного лечения иГКС, а комбинация иГКС+ДДБА назначалась только самой тяжелой категории пациентов, отличающихся сложноконтролируемым течением и низкой чувствительностью к терапии.

Значительным недостатком терапии, в том числе и в случае использования комбинаций иГКС+ДДБА, был ее нерегулярный характер. В исследовании зарегистрирована смена базисного лечения при поступлении больных в стационар, и если в среднем больные госпитализировались около 2 раз в год, а средняя частота курсов СКС составила 1-2 в год, то можно усомниться

в соблюдении показаний для ступенчатого увеличения или уменьшения противовоспалительной терапии. Понимание целей лечения и критериев, характеризующих контролируемое течение БА, наконец, рекомендации относительно продолжительности лечения на IV ступени, соответствующей тяжелой астме, являются необходимым условием успешного ведения больного. Унификация должна быть достигнута интерпретацией этих положений в национальной программе и закреплена в стандартах и протоколах ведения больных.

Проведенное исследование выявило и другие факторы, достоверно влияющие на течение тяжелой БА. Пациенты, получившие образование по вопросам БА и навыки контроля течения болезни (измерение ПСВ и ведение дневника самоконтроля), показали достоверно меньшую частоту дневных, ночных симптомов и госпитализации (рис. 5, 6). Больные, имеющие на руках план действий при обострении, продемонстрировали достоверно меньшую частоту госпитализаций, а также достоверно более редкое применение курсов СКС (рис. 7).

Несмотря на частое посещение врача в течение года (до 15 раз по результатам интервьюирования), эффективность выполнения основных положений ведения больных остается низкой и, как мы убедились, значительно влияет на течение тяжелой БА у детей. Только 2/3 больных тяжелой астмой и их родители получают образование по поводу своего заболевания. Половина больных не мониторит течение болезни и не имеет дневника самоконтроля. У 73% больных спирография не проводилась в течение последнего года наблюдения. В связи с противоречивыми результатами профилактических мероприятий больные не получают действенных рекомендаций (профилактика курения, перинатальные мероприятия) и, наоборот, клиническая практика демонстрирует значительное количество неконкретных с отсутствием целевых установок обобщенного вида рекомендаций, таких как «элиминация аллергенов, беспылевой быт, зарядка, гимнастика, избегание триггеров, гипоаллергенная диета». Неэффективность, значительная затратность этих мероприятий ухудшает кооперативность и отрицательно влияет на партнерские отношения с пациентами и их родителями в процессе лечения.

Проведенное исследование показало, что наиболее консервативным звеном в организации помощи больных с БА является скорая медицинская помощь. До сих пор для оказания неотложной помощи используются токсичные и малоэффективные препараты, не внедрены технологии доставки препаратов, регламентированные всеми документами.

В результате ребенок, больной тяжелой БА, посещает врача в среднем до 15 раз в год. Если проанализировать некоторые характеристики течения БА и показатели потребления ресурсов здравоохранения (табл. 4, б), становится очевидным, что сложившиеся модели организации медицинской помощи детям, больным

тяжелой БА, в разных регионах России являются или затратными и эффективными или менее затратными, но и менее эффективными одновременно. Отсутствие социальных дотаций на льготный отпуск препаратов компенсируется затратами самой малобюджетной отрасли – потреблением ресурсов здравоохранения.

С целью улучшения качества жизни пациентов с тяжелой БА необходимо скорейшее внедрение адекватных программ базисной терапии с использованием препаратов комбинированной терапии, предпочтение должно быть отдано комбинации иГКС+ДДБА. Это – в полной мере экономический вопрос, поэтому для его решения необходима работа с администраторами, влияющими на вопросы лекарственного обеспечения тяжелых больных, политиками, влияющими на социальную направленность развития общества. Активная позиция главных специалистов на местах имеет большое значение в осуществлении этих мероприятий, т.к. внедрение протоколов и стандартов ведения больных, а также контроль выполнения этих инструктивных документов являются их функциональной обязанностью.

Выводы:

1. Тяжелая бронхиальная астма у детей в реальной клинической практике является неконтролируемым заболеванием. 42% больных демонстрируют терапевтически резистентный фенотип болезни.
2. Базисная терапия БА у детей не соответствует ре-

комендациям ни с точки зрения объемов, ни с точки зрения ступенчатого принципа лечения. Комбинация ингаляционных кортикостероидов и длительнодействующих β_2 -агонистов назначается только самым тяжелым пациентам, что противоречит современным рекомендациям и профилактическим принципам использования базисной терапии.

3. Не выполняются рекомендации согласительных документов по ведению больных тяжелой БА.

Abstract

This retrospective study was intended to evaluate the quality of monitoring, the particularities of therapy and clinical course of severe asthma in children. Study centers from five cities (Volgograd, St. Petersburg, Siktivkar, Tomsk, Tumen) participated in the study. 304 children with mean age of 12,8 matched study inclusion criteria. It was found severe asthma is not controlled and 42% of patients have therapy resistant phenotype of disease. In past 12 month all patients had multiply hospitalizations, and some of them required intensive care. Daily controller therapy is different from guidelines recommended and is inadequate in dosages and stepwise approach. Inhaled corticosteroids and long-acting beta agonists combination is administered in most severe cases and this is controversial to modern guidelines and principals of controller asthma treatment. National and international guidelines recommendations are not followed, thus additional efforts are required to make these guidelines recommendations a real clinical practice.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бронхиальная астма у детей / Под ред. С.Ю. Каганова. – М.: Медицина, 1999. – 368 с.
2. Бронхиальная астма у детей / Д.С. Коростовцев, И.В. Макарова. – СПб.: Медмассмедиа, 2001. – 124 с.
3. Дрожжев М.Е., Лев Н.С., Костюченко М.В. и др. Современные показатели распространенности бронхиальной астмы среди детей // Пульмонология. – 2002. - № 1. – С. 42–46.
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention // NIH, 2002. - № 02- 3659. – 187 p.
5. Phelan P.D., Robertson C.F., Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999 // J Allergy Clin Immunol. – 2002. – Vol. 109. – P. 189 – 194.
6. Asthma Insights & Reality in Europe (AIRE) Survey web site / <http://www.asthma.ac.psiweb.com>
7. Bateman E.D., Bousquet J., Braunstain G.L. Is overall asthma control being achieved? A hypothesis-generating study // Eur Respir J. – 2001. – Vol. 17. – P. 589-595.
8. Огородова Л.М., Кобякова О.С., Петровский Ф.И. и др. Многоцентровое исследование сравнительной эффективности режимов комбинированной терапии у пациентов с тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмой // Качественная клиническая практика. - 2002. - № 2. - С. 18-26.
9. Фармакоэпидемиология детской астмы: Результаты Российского многоцентрового ретроспективного исследования (ФЭДА-2000) // Пульмонология, приложение. – 2000.
10. Difficult asthma / Ed. S. Holgate. – UK: Dunitz Martin LTD, 1999. - 567 p.
11. Difficult/therapy-resistant asthma. ERS Task Force on Difficult/therapy-resistant asthma. // Eur Respir J. – 1999. – Vol. 13. – P. 1198 – 1207.

Сравнительное фармакоэкономическое исследование ирбесартана (апровеля) и эналаприла у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

А.А. Упницкий, Н.Ю. Ханина, С.Б. Ерофеева
Кафедра клинической фармакологии РГМУ, Москва

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является наиболее частым исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что многие государства тратят до 1-2% всех имеющихся средств здравоохранения на лечение сердечной недостаточности [1]. Так, например, во Франции лечение сердечной недостаточности требует 7 млрд. французских франков ежегодно [2]. В странах Северной Европы ежегодно прибавляется до 3 тыс. новых случаев ХСН на миллион населения и до 8 тысяч случаев госпитализации по поводу ХСН на миллион населения в год [3]. Известно, что в Нидерландах по данным за 1988 год в целом было потрачено 0,3 млрд. американских долларов на лечение ХСН, а в Великобритании - 0,6 млрд. американских долларов [4].

Основой современного лечения ХСН является применение препаратов, оказывающих модулирующее действие на повышенную активность нейрогормональных систем, в частности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина II 1-го подтипа (АТ1). В настоящее время активно изучаются возможности этих препаратов в отношении улучшения показателей гемодинамики, толерантности к нагрузке, качества жизни, прогноза и улучшения течения ХСН. Вместе с тем фармакоэкономические аспекты применения указанных средств у пациентов с ХСН, особенно в России, изучены недостаточно.

Целью настоящего исследования был сравнительный фармакоэкономический анализ применения при хронической сердечной недостаточности ингибитора АПФ эналаприла и антагониста рецепторов 1-го подтипа ангиотензина II (АТ1-рецепторов) ирбесартана.

Материал и методы. В открытое контролируемое рандомизированное исследование были включены 63 больных хронической сердечной недостаточностью II-IV функциональных классов (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (НУНА) и фракцией выброса левого желудочка меньше 40%, которые были рандомизированы на 2 группы: 30 больных получали эналаприл и 33 пациента лечились ирбесартаном.

В группу эналаприла вошло 25 мужчин и 5 женщин, средний возраст пациентов составлял $64,1 \pm 7,39$ года. II ФК по НУНА был у 16 человек, III ФК — у 10 и IV — у 4 человек. В группу ирбесартана вошло 30 мужчин и 3 женщины, средний возраст пациентов составлял $60,0 \pm 6,59$ года. II ФК отмечался у 19 пациентов, III — у 12 и IV — у 2 пациентов. Стаж сердечной недостаточности к моменту включения в исследование составлял от 6 мес. до 7 лет. У 27 пациентов в группе эналаприла и у 31 пациента в группе ирбесартана причиной сердечной недостаточности была ишемическая болезнь сердца (постинфарктный кардиосклероз); при этом у 15 человек в группе эналаприла и у 17 в группе ирбесартана ИБС сочеталась с гипертонической болезнью в анамнезе. У 3 пациентов в группе эналаприла

и у 2 в группе ирбесартана в анамнезе была только гипертоническая болезнь. В группе эналаприла дигоксин принимали 7 пациентов, диуретики — 15 и нитраты — 20 пациентов. В группе ирбесартана дигоксин принимали 6 пациентов, диуретики — 17 пациентов, нитраты — 22 пациента. Средняя фракция выброса левого желудочка перед началом лечения составляла $33,2 \pm 2,6\%$ в группе ирбесартана и $30,2 \pm 1,5\%$ в группе эналаприла. Сравнительная характеристика пациентов обеих групп приведена в табл.1.

Эналаприл назначался внутрь, начиная с дозы 2,5 мг х 2 раза в день с ее последующим постепенным увеличением до дозы 5 мг х 2 раза в день или до максимальной переносимой дозы. 10 мг эналаприла в сутки получали 28 больных и 5 мг/сут — 2 больных. Ирбесартан назначали внутрь, начиная с дозы 75 мг х 1 раз в день с последующим увеличением ее до 150-300 мг/сут в зависимости от переносимости. 300 мг ирбесартана в сутки получали 9 пациентов, 150 мг — 22 пациента, по «интермиттирующей» схеме (75-150-75 мг/сут) — 2 пациента (доза 75 мг/сут назначалась в дни приема диуретика, поскольку при сочетании диуретика со 150 мг апровеля у этих пациентов развивались симптомы гипотонии).



Жизнь без гипертонии

APROVELTM
(irbesartan) Tablets
75 mg 150 mg 300 mg

COAPROVELTM
(irbesartan/hydrochlorothiazide)
Tablets
150/12.5 mg, 300/12.5 mg

Защита день за днем

sanofi~synthelabo

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных, получавших эналаприл и ирбесартан

Показатель	Ирбесартан (N = 33)	Эналаприл (N = 30)
Пол (муж/жен)	30/3	25/5
Средний возраст, лет (M ± m)	60,0 ± 6,59	64,1 ± 7,39
II/III/IV ФК по NYHA	19 / 12 / 2	16 / 10 / 4
Сопутствующая терапия:		
Дигоксин, кол-во пациентов	6	7
Диуретики, кол-во пациентов	17	15
Нитраты, кол-во пациентов	22	20
Фракция выброса ЛЖ ср. исходн., % (M ± m)	33,2 ± 2,6	30,2 ± 1,5

Примечание. Различия по всем приведенным показателям между двумя группами недостоверны. ЛЖ – левый желудочек.

Для сравнения полученных данных на российском и международном уровне использовалась определенная дневная доза, предоставленная Центром статистики и методологии при ВОЗ для исследований по использованию лекарств. Эта единица измерения позволяет проводить сравнение исследований независимо от ценовых различий и форм выпуска, не отражая рекомендуемую или фактически используемую дозу. 1 эквивалентная доза равна 1 таблетке используемого лекарства.

Стоимость препаратов рассчитывалась, исходя из средней оптовой стоимости данных препаратов на российском рынке. Данные взяты из Государственного реестра цен на лекарственные средства от декабря 1999 г. и из прайс-листов фирмы «Протек»: фуросемид – 40 мг №50 (фирма *Акрихин*), дигоксин – 0.25 мг №50 (фирма *Gedeon Richter*), энап – 10 мг №20 (фирма *KRKA*). Необходимо было учитывать в стоимости терапии ежемесячное посещение терапевта (269 руб.) с целью контроля состояния здоровья, которое включало в себя физикальный осмотр врача, биохимический анализ крови (ферменты крови, уровень креатинина), рассчитанные по «Тарифам на московские городские стандарты амбулаторной помощи для взрослого населения по программе обязательного медицинского страхования». Стоимость госпитализации в стационар по поводу ХСН рассчитывалась по «Тарифам на московские городские стандарты стационарной помощи для взрослого населения по программе обязательного медицинского страхования» (433 432 руб.) и включала в себя пребывание в стационаре в течение 21 дня, двухкратное выполнение общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови (определение уровня холестерина, креатинина, общего белка, глюкозы, билирубина, ионов калия и натрия), коагулограммы, определение протромбинового времени, ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенографию органов грудной клетки, и лечение (табл. 2). Фармакоэкономические показатели подсчитывались в расчете на 1 год ле-

чения. Был применен фармакоэкономический метод анализа «затраты/эффективность» при лечении обоими препаратами [3].

ФОРМУЛА РАСЧЕТА:

$$\text{Коэффициент «затраты/эффективность»} = \frac{\Delta \text{общих затрат}}{\Delta \text{лет сохраненной жизни}}$$

Таблица 2

Прямые затраты в сравнительном исследовании эналаприла и ирбесартана при ХСН с использованием определенной дневной дозы (DDD)

Расходы	Параметры	Стоимость (руб.)
Стоимость лекарственных средств	Апровель	714
	(14 табл. -1 уп.)	
	Фуросемид	(1 уп.) 11.51
	Дигоксин (1 уп.)	31,94
Стоимость амбулаторного наблюдения	Энап (1 уп.)	42,30
	Посещение терапевта	82
	Биохимический анализ крови	187
Стоимость стационарной помощи	В сумме	433 432

Статистический анализ полученных результатов производился методами параметрической и непараметрической статистики с помощью системы статистического анализа SAS.

Результаты и обсуждение. В группе эналаприла число госпитализаций в связи с ухудшением течения ХСН в течение 1 года составило 12 (в терапевтическое отделение), в том числе 2 – в отделение реанимации. Среднее число госпитализаций по поводу ХСН за 1 год на одного пациента составило 0,40. Умерло 7 человек (23%).

В группе ирбесартана за период наблюдения зафиксировано 4 случая госпитализации в связи с развитием нестабильной стенокардии. Среднее число госпитализаций на одного пациента за год – 0,375. Умерло 3 пациента (9%). Инсультов, повторных инфарктов миокарда, госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН не было.

Основные результаты проведенного фармакоэкономического анализа представлены в табл.3.

Общие затраты при приеме ирбесартана одним пациентом в течение года составили 22 200 руб. при смертности, равной 9%; прием эналаприла в тех же условиях потребовал всего 1 563 рубля общих затрат, а число летальных исходов возросло при этом до 23%.

При назначении ирбесартана смертность была ниже на 14%. Таким образом, прием ирбесартана сохраняет 100 пациентам в общей сложности 14 лет жизни по сравнению с приемом эналаприла.

Дифференцированный показатель «затраты/эф-

Таблица 3

Основные фармакоэкономические результаты сравнительного изучения ирбесартана и эналаприла у пациентов с ХСН

Терапия	Стоимость препарата	Среднее количество госпитализаций на 1 больного	Летальность	Стоимость лечения 1 пациента за год, руб.
Эналаприл	128 руб./мес	0,40 ± 0.12	23,0%	1536
Апровель	1 581 руб./мес	0,375 ± 0.28	9,1%	22 200

Примечание: различие в среднем количестве госпитализаций на 1 больного между эналаприлом и ирбесартаном статистически недостоверно.

фektivность» при сравнении группы ирбесартана и группы эналаприла рассчитан по формуле:

Общие затраты/год сохраненной жизни:

$$(22\ 200 - 1\ 536) / 0,14 = 147\ 600 \text{ руб.}$$

Полученный результат свидетельствует о том, что для сохранения одного дополнительного года жизни пациента с ХСН, принимающего эналаприл, необходимо затратить на 147 600 руб. больше, чем при приеме апровеля.

Таким образом, прием антагониста рецепторов ангиотензина II 1-го подтипа (АТ1) апровеля пациентами с хронической сердечной недостаточностью II-IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ < 40% фармакоэкономически обоснован.

Abstract

Pharmacoeconomic results of the prospective comparative study with ATI-antagonist irbesartan (Aprovel) and ACE inhibitor enalapril in CHF patients with NYHA classes I-IV with left ventricular ejection fraction less than 35% are presented. The cost-effectiveness method of pharmacoeconomic analysis was used. Cardiovascular hospitalisations, fatal or non-fatal myocardial infarctions, ambulatory medical care were considered in this study. Defined daily doses were used to compare our results with foreign experience in this field. The results of study suggest that irbesartan has some pharmacoeconomic advantages in treating patients with CHF in terms of additional life years saved.

ЛИТЕРАТУРА

1. *McMurray J.J.V., Petrie M.C., Murdoch D.R.* Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur.Heart.J.* -1998. - V.19. - P. 9-16.
2. *Levy E., Levy P., Lechat Ph., Leizorovicz A.* A cost-minimization of heart failure therapy with Bisoprolol in the French Setting: an analysis from CIBIS trial data. *Cardiovasc.Drug. Ther.*-1998.-V.12.-P.301-305.
3. *Levy E.* From cost of illness to cost-effectiveness in heart failure. *Eur.Heart.J.*- 1998.-V.19.-P.2-4.
4. *Cleland J.G.F.* Health economic consequences of the pharmacological treatment of heart failure. *Eur.Heart.J.* -1998. - V.19. - P. 32-34.

Опыт длительного курсового применения нейрометаболических препаратов в лечении хронической церебральной сосудистой недостаточности (фармакоэкономические аспекты)

Е.И. Чуканова

Кафедра неврологии и нейрохирургии лечебного факультета РГМУ

Целью исследования явился фармакоэкономический анализ использования некоторых нейрометаболических препаратов при лечении больных с различными формами и типами течения хронической церебральной сосудистой недостаточности.

Цель исследования предполагала решение следующих задач:

- изучение клинической эффективности танакана, кавинтона, актовегина и трентала по сравнению с контрольной группой,
- выявление особенностей прогрессирования дисциркуляторной энцефалопатии и ее исходов у больных исследуемых групп по сравнению с контролем,
- сравнительная оценка экономической эффективности применения исследуемых нейрометаболических препаратов методом «затраты/эффективность».

Методы. Диагноз дисциркуляторной энцефалопатии устанавливался на основе результатов неврологического и нейропсихологического исследования, УЗИ, РЭГ, ЭЭГ, МРТ головного мозга и соответствовал критериям диагностического алгоритма МКБ-10. Больным также проводился комплекс исследований функций сердечно-сосудистой системы и биохимических параметров (липидный профиль, гемореологические показатели).

В работе изучалась клиническая эффективность применения препаратов при лечении больных с хронической церебральной сосудистой недостаточностью с помощью фармакоэкономического анализа методом «затраты-эффективность», заключающегося в сопоставлении затрат на фармацевтические продукты и последствия их применения (влияние на течение заболевания, трудоспособность и предупреждение инвалидизации).

При подборе ценовых параметров использованы следующие источники: информационный бюллетень «Медицина (медицинские препараты, оборудование, услуги) агентства «Мобиле», «Фармацевтический бюллетень», «Тарифы на медицинские услуги, предоставляемые взрослому населению в соответствии с Московской городской программой обязательного медицинского страхования». В приведенных расчетах учитывались прямые медицинские затраты на терапию пациентов с хронической церебральной сосудистой недостаточностью.

Некоторые сведения об эпидемиологии и экономических аспектах хронической церебральной сосудистой недостаточности в России. Проблема цереброваскулярной патологии имеет огромную социальную и медицинскую значимость как в России, так и во всем мире. Число инсультов неуклонно возрастает, каждые 10 лет жизни их частота примерно удваивается. Показатели

смертности от цереброваскулярных заболеваний в России, согласно официальной статистике, - одни из наиболее высоких в мире. Ежегодно в мире переносят инсульт более 20 млн. человек, а в России – более 450 000 человек. В России инсульт занимает второе место (21,4%) в структуре общей смертности населения, уступая лишь ишемической болезни сердца (25,7%) и значительно опережая онкологическую патологию [1, 2, 3]. Из пациентов, перенесших инсульт, инвалидами разной степени тяжести остаются до 80% больных, полностью не восстанавливаются – 30%, в постороннем уходе нуждаются 20% больных [4]. При этом следует подчеркнуть, что от инсульта страдают не только сами больные, но и члены их семей. Финансовые затраты на лечение инсульта огромны – в развитых странах расходы на медицинскую помощь и реабилитацию больных с инсультом достигают 15-20 млрд. долл. в год, причем две трети этой суммы идет на стационарное лечение. По данным ВОЗ, совокупная стоимость прямых и непрямых расходов на одного больного инсультом составляет 55 000-73 000 долл. США, составляя приблизительно 4-5% всех затрат на здравоохранение [5]. Непрямые расходы, связанные, например, с трудовыми потерями, не поддаются подсчету, значительно превышая прямые издержки.

По данным аналитических исследований, проведенных ВОЗ, проблема цереброваскулярной патологии и инсульта является чрезвычайной по значимости медико-социальной проблемой, влияние которой на уровень здоровья и жизни населения всего мира будет последовательно возрастать. Становится очевидным, что основные усилия должны быть сосредоточены на профилактике инсульта и улучшении здоровья населения.

Несоответствие между потребностью в медицинской помощи и недостаточностью ресурсов здравоохранения привело к пониманию актуальности определе-

ния экономической целесообразности использования лекарственных средств. До сих пор чаще всего выбор того или иного лекарственного препарата определяется общей оценкой клинической эффективности и безопасности без учета его стоимости. При проведении фармакоэкономических исследований анализ эффективности проводимого лечения базируется на принципах доказательной медицины, сопоставлении затрат на фармацевтические продукты и последствия их применения (влияние на течение заболевания, трудоспособность, предупреждение инвалидизации). Проведение стоимостно-эффективного анализа позволяет определить наиболее оптимальную (эффективную, безопасную и в то же время экономичную схему лечения).

Подходы к профилактике цереброваскулярной патологии. Важнейшей задачей на пути к снижению распространенности цереброваскулярных заболеваний является уменьшение предрасположенности и контроль факторов риска, то есть проведение профилактики сосудистых заболеваний головного мозга. Существуют два вида первичной профилактики цереброваскулярных заболеваний: стратегия «высокого риска» и стратегия массовой профилактики — «массовая стратегия».

«Стратегия групп высокого риска» — это метод профилактики, включающий выявление, наблюдение и профилактическое лечение групп лиц с высоким риском развития инсульта. Стратегия «групп высокого риска» применяется при проведении и первичной и вторичной профилактики инсульта.

Основными факторами риска развития сосудистых заболеваний головного мозга являются артериальная гипертензия, мерцательная аритмия, инфаркт миокарда, гипертрофия левого желудочка; атеросклероз брахиоцефальных, внутричерепных артерий и артерий нижних конечностей; сахарный диабет. Точное определение групп риска — важная задача профилактической медицины. Если пациент находится в группе высокого или очень высокого риска, то задача врача — проведение постоянного и эффективного превентивного лечения. Решение этой задачи зависит от ряда факторов, главные из которых — знание врачами современных стандартов профилактики, финансовые проблемы и уровень информированности пациента и его близких [6].

К методам превентивного лечения, которые доказали свою эффективность и безопасность при лечении пациентов с высоким риском развития и прогрессирования хронической церебральной сосудистой недостаточности относят следующие:

- гипотензивная терапия,
- антиагрегантная и антикоагулянтная терапия,
- лечение дислипидемий,
- лечение таких заболеваний, как нарушения ритма сердца, инфаркта миокарда, сердечная недостаточность, а также диабет.

Подробное изучение процессов дегенерации нейронов при острых и хронических заболеваниях нервной системы позволило констатировать, что процесс гибели нейронов растянут по времени. Развитие нейронального повреждения реализуется посредством патобиохимических реакций, характеризующих «кальциевый» характер гибели. При развитии гипоксического каскада подразумевает возможность ингибирования

механизмов реализации клеточной дегенерации мозговой ткани на тех или иных этапах развития цереброваскулярного заболевания, то есть подразумевается еще один момент профилактики развития недостаточности мозгового кровообращения.

Нейрометаболическая терапия цереброваскулярных заболеваний. С целью метаболической защиты головного мозга при сосудистой патологии применяются препараты, относящиеся к различным фармакологическим группам — блокаторам кальциевых каналов, антиоксидантам, ноотропам; средствам, уменьшающим интенсивность свободнорадикального и перекисленного окисления липидов (унитиол, токоферол, мексидол, фосфотидилсерин, каротиноиды); тормозным нейромедиаторам (глицин, тревит, детрем, провит); синтетическим аналогам регуляторных нейропептидов и другим группам.

Тем не менее большинство препаратов этих групп имеют дополнительные нежелательные фармакологические свойства, затрудняющие безопасное применение, а их метаболическая активность не всегда достаточна или не вполне обоснована [7]. Наибольшее распространение в клинической практике имеют препараты, относящиеся к группе ноотропов.

По классификации *Т.А. Ворониной, С.Б. Середенина* (1998) [8], вещества с ноотропным действием разделены на две основные группы:

— ноотропные препараты с доминирующим влиянием на мнестические и познавательные функции рацетама, нейропептиды и их аналоги, холинергические средства и др.;

— ноотропные препараты смешанного типа с широким спектром эффектов (церебральные вазодилаторы, антагонисты внутриклеточного транспорта кальция, антиоксиданты, активаторы церебрального метаболизма, средства, влияющие на систему ГАМК и др.).

Среди всего многообразия фармакологических групп, входящих в группу нейрометаболических препаратов, реально востребованных в терапии больных с цереброваскулярными заболеваниями и получившими хорошую клиническую оценку, не так много [9].

Исследование эффективности отдельных нейрометаболических препаратов второго типа. В данной работе представлен фрагмент исследований по изучению эффективности нейрометаболической терапии у больных с хронической церебральной сосудистой недостаточностью, проводимых на кафедре неврологии и нейрохирургии лечебного факультета РГМУ.

Обследовано 532 (286 мужчин и 264 женщин) больных с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадий (ДЭ I и ДЭ II).

Причиной развития сосудистой недостаточности мозга у больных, вошедших в данное исследование, было сочетание атеросклероза и артериальной гипертензии. Результаты клинического исследования фиксировались в формализованной истории болезни с балльной оценкой неврологического и нейропсихологического статуса по шкалам GBS (10), MMSE и Линдмарк. Помимо клинического обследования проводился фармакоэкономический анализ «затраты/эффективность». Для его проведения была выбрана модифицированная шкала GBS, наиболее полно отражающая

степень выраженности неврологических и нейропсихологических дефектов.

Критериями исключения было наличие у больных:

- врожденных и/или приобретенных метаболических энцефалопатий,
- токсических и/или лекарственных энцефалопатий,
- необходимости проведения больным антикоагулянтной и фибринолитической терапии,
- наличие у пациентов онкологического анамнеза.

Из 532 больных 113 (21,2%) получали кавинтон (таблетки) по 30 мг/сут, 109 (20,5%) – пентоксифилин (таблетки) по 400 мг/сут, 114 (21,4%) – актовегин по 6 драже в день и 89 пациента (16,4%) принимали танакан по 3 таблетки в сутки. Больные наблюдались в течение 5 лет с проведением трех курсов лечения в год. Длительность курса лечения составляла 60 дней. Распределение больных по группам было случайным и проводилось открытым методом.

Помимо исследуемых препаратов больные получали базовую терапию, включающую сочетание аспирина и дипиридамола, метапролол и глицин.

Контрольную группу составили 107 пациентов (20,1%) с различной стадиями хронической церебральной сосудистой недостаточностью, получавших базовую терапию. Из исследуемых и контрольной групп за годы наблюдения выбыли 32 пациента. Причинами выбывания из исследования были: у 21 пациент – появление негативных проявлений и осложнений в период лечения и 11 больных – по немедицинским причинам.

Возраст больных варьировал от 54 до 76 лет. Распределение больных по полу и возрасту представлено в табл. 1.

Распределение исследуемых больных по стадиям дисциркуляторной энцефалопатии представлено в табл. 2.

В начале исследования по выраженности клинических проявлений больные были сопоставимы ($p > 0,05$) (табл. 3).

Динамика течения церебральной сосудистой недостаточности у пациентов при приеме препаратов представлена в табл. 4 и 5.

При рассмотрении эффективности применения выбранных препаратов в группе пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I стадии наиболее эффективным оказалось использование кавинтона (улучшение неврологического дефицита равнялось 11,6% по

Таблица 1

Распределение исследуемых больных по полу и возрасту

Группы	Средний возраст	Мужчины	Женщины	Общее число больных
Актовегин	63,5 ± 7,2	55	59	114 (21,4%)
Трентал	59,1 ± 4,5	60	49	109 (20,5%)
Танакан	61,9 ± 5,8	41	48	89 (16,7%)
Кавинтон	65,4 ± 4,9	59	54	113 (21,3%)
Контроль	64,9 ± 6,7	53	54	107 (20,1%)

Таблица 2

Распределение больных исследуемых групп по стадиям дисциркуляторной энцефалопатии

Группы	ДЭ I, %	ДЭ II, %	Общее число больных
Актовегин	35,1	64,9	114
Трентал	32,1	67,9	109
Танакан	37,1	62,9	89
Кавинтон	34,5	65,5	113
Контроль	34,6	65,4	107

Таблица 3

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

Группы	ДЭ I	ДЭ II	Уровень относительного здоровья, %
Актовегин	86,8 ± 1,0	75,8 ± 0,9	100
Трентал	89,7 ± 0,7	75,5 ± 1,0	100
Танакан	89,0 ± 0,6	76,2 ± 0,5	100
Кавинтон	87,2 ± 0,7	75,4 ± 0,8	100
Контроль	86,3 ± 0,9	76,1 ± 1,0	100

Примечание: ($p > 0,05$).

Таблица 4

Группы	Стадии ДЭ	Исходный Уровень	Окончание Наблюдения	Процент Улучшения	Снижение частоты возникновения ТИА	Снижение частоты возникновения инсульта
Актовегин	ДЭ I	86,9 ± 1,0	93,1 ± 1,1	6,2	–	–
	ДЭ II	75,8 ± 0,9	89,4 ± 1,1*	13,6	25,0%	20%
Трентал	ДЭ I	89,7 ± 0,7	98,1 ± 0,4*	8,4	–	–
	ДЭ II	75,5 ± 1,0	94,8 ± 1,2**	19,3	41,7%	37%
Танакан	ДЭ I	89,0 ± 0,6	97,7 ± 1,2*	8,7	–	–
	ДЭ II	76,2 ± 0,5	93,7 ± 0,9**	17,5	57,4%	40%
Кавинтон	ДЭ I	87,2 ± 0,7	98,8 ± 1,1**	11,6	–	–
	ДЭ II	75,4 ± 0,8	95,1 ± 1,0**	19,7	56,1%	41%
Контроль	ДЭ I	86,3 ± 0,9	90,6 ± 1,3	4,3	–	–
	ДЭ II	76,1 ± 1,0	84,0 ± 1,1*	7,9	–	–

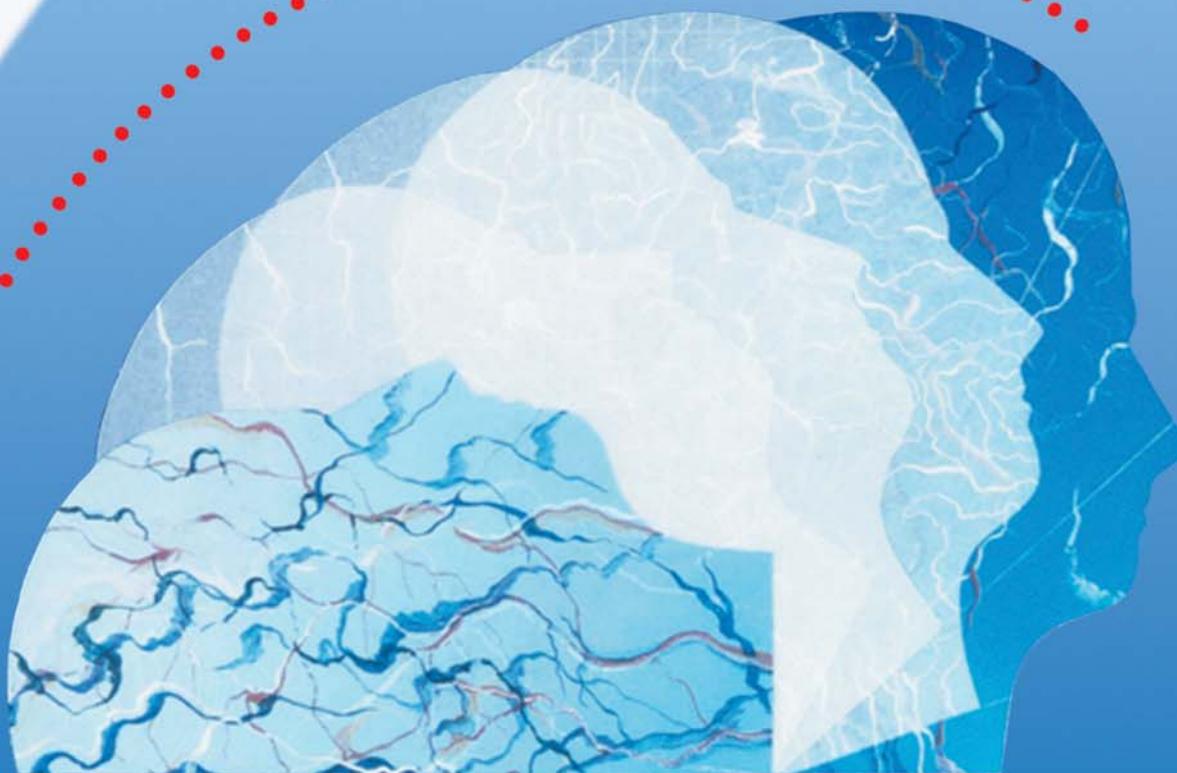
Примечание: * – различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с оценкой до начала лечения.

** – различия достоверны ($p < 0,001$) по сравнению с оценкой до начала лечения.

КАВИНТОН®

ФОРТЕ

ТАБЛЕТКИ 10 МГ
В УПАКОВКЕ 30 ШТ. • 90 ШТ.



ОСТРЫЙ УМ и ОТЛИЧНАЯ ПАМЯТЬ !



ГЕДЕОН РИХТЕР А.О.
Основано в 1901 году

Представительство "Гедеон Рихтер" АО в Москве
123242 Москва, ул. Красная Пресня, 1-7
Тел.: (095) 363-39-50, Факс: (095) 363-39-49
E-mail: richtercentr@mtu-net.ru www.g-richter.ru

Таблица 5

Течение и исход (данные приведены в %) церебральной сосудистой недостаточности у больных исследуемых групп (n = 532)

Группы больных	Стадии ДЭ	Стабильное течение, %	Прогрессирующее течение, %	Процент возникновения инсульта
Актовегин	ДЭ I	40,6	59,4	—
	ДЭ II	31,3	61,9	6,8
Трентал	ДЭ I	72,9	27,1	—
	ДЭ II	62,8	31,8	5,4
Танакан	ДЭ I	75,8	24,2	—
	ДЭ II	65,5	29,3	5,2
Кавинтон	ДЭ I	77,7	22,3	—
	ДЭ II	71,7	23,2	5,1
Контроль	ДЭ I	24,4	75,6	—
	ДЭ II	16,1	75,3	8,6

Таблица 6

Частота развития побочных эффектов на фоне терапии исследуемыми препаратами

	Актовегин	Трентал	Танакан	Кавинтон	Контроль
Частота развития побочных эффектов, %	8 (7,0%)	11 (10,1%)	8 (9,0 %)	2 (1,76 %)	1 (0,93 %)
Исключено из Исследования	5 (4,4 %)	9 (8,3 %)	7 (7,9 %)	—	—

сравнению с группой контроля — 4,3%). Танакан и трентал также оказывали положительное влияние на динамику неврологического статуса — улучшение составило 8,7 и 8,4% соответственно.

У больных с дисциркуляторной энцефалопатией II стадии наиболее выраженное влияние на течение заболевания оказывали кавинтон и трентал, состояние улучшилось на 19,7 и 19,3% соответственно (в контрольной группе — 7,9%). У пациентов данной группы влияние танакана было менее выраженным (улучшение неврологического дефицита составило 17,5%).

При анализе прогрессирования хронической церебральной сосудистой недостаточности наибольший

Таблица 7

Субъективная оценка результатов лечения больными исследуемых групп (n = 532)

Группы	Неудовлетворительно		Удовлетворительно		Хорошо и отлично	
	Число больных	%	Число больных	%	Число больных	%
Актовегин	14	12,3	53	46,5	47	41,2
Трентал	8	7,4	31	28,4	70	64,2
Танакан	6	6,7	16	18,0	67	75,3
Кавинтон	2	1,8	25	22,1	86	76,1

Таблица 8

Прямые затраты на лечение больных в течение 5-ти лет исследуемыми препаратами (в долларах США с учетом дисконтирования)

Вид расходов	Актовегин	Трентал	Танакан	Кавинтон	Контроль
Консультации специалистов	886,1	886,1	886,1	886,1	886,1
Методы исследования	762,4	762,4	762,4	762,4	762,4
Базовая терапия	283,5	283,5	283,5	283,5	283,5
Стоимость курса лечения	666,9	352,6	862,0	316,3	—
Стоимость осложнений	1172,9:114	2352,8:109	1793,8:8	352,7:113	36,7:109
	10,3	21,6	20,2	3,1	0,3
Итого	2609,2	2306,2	2814,2	2251,4	1932,3

Таблица 9

Затраты на лечение больных в течение 5 лет и коэффициент «затраты/эффективность» по группам препаратов (в долларах США с учетом дисконтирования)

Показатели	Актовегин	Трентал	Танакан	Кавинтон
Стоимость курсового лечения, долл.	2609,2	2306,2	2814,2	2251,4
Эффективность лечения в % относительные величины				
СЕА	13,6	19,3	17,5	19,7
Процент снижения возникновения инсульта	191,9	119,5	160,8	114,3
СЕА	20	37	40	41
Процент снижения прогрессирования ДЭ	130,5	62,3	70,4	54,9
СЕА	82,2	42,2	38,9	30,8
СЕА	31,7	54,6	72,3	73,1

процент стабилизации течения заболевания отмечен при применении кавинтона (23,2%), а при лечении танаканом и тренталом стабилизация течения составила 29,3 и 31,8% соответственно.

Применение кавинтона и танакана снижало риск возникновения инсульта примерно одинаково — снижение возникновения инсульта составило 40 и 41% соответственно, а при лечении тренталом — на 37%.

Сведения о безопасности применения и возникновении побочных эффектов. При терапии выбранными нейрометаболическими препаратами побочные эффекты возникали во всех группах. При лечении актовегином побочные эффекты в виде аллергических реакций различной степени выраженности составили 7%, из них 5 больных (4,4%) были исключены из исследования. При лечении тренталом и танаканом побочные эффекты составили 10,1 и 9,0% соответственно. Из исследования были исключены 9 пациентов, получавших трентал и 7 больных из группы танакана. При лечении кавинтоном побочный эффект составил 1,76% и проявлялся головной болью у одного больного и аллергической реакцией также у одного больного. Данные побочные эффекты были купированы и больные не были исключены из исследования.

Субъективная оценка результатов лечения больными исследуемых групп приведены в табл. 7.

В табл. 8 представлены стоимости курсов лечения выбранными препаратами в течение 5 лет. В стоимость курсов лечения входили: консультации специалистов, стоимость методов исследования, затраты на проведение базовой терапии, а также стоимость курса лечения тем или иным исследуемым препаратом, включая стоимость осложнений.

Наибольшая общая стоимость лечения и диагностики по исследуемым группам оказалась при лечении танаканом и составила 2814,2 долл. США, а также при лечении актовегином — 2609,2, что значительно отличалось от общей стоимости лечения тренталом — 2306,2 и еще в большей степени от стоимости лечения больных, получавших кавинтон — 2251,4. Разница в стоимости лечения формировалась за счет цены самого препарата и стоимости побочных эффектов.

Расчитанный коэффициент «затраты-эффективность» с суммарными показателями прямых затрат на

диагностику и лечение, а также показатели эффективности лечения приведены в табл. 9.

Из представленных данных видно, что коэффициенты «затраты-эффективность» в различных точках сравнения были наилучшими в группе больных, получавших кавинтон.

Заключение. Результаты настоящего исследования указывают на то, что кавинтон обладает высокой терапевтической эффективностью. Его применение оказывает четкое положительное влияние на регресс неврологических расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I и II стадий (стабилизирует прогрессирование клинических симптомов заболевания), а также значительно снижает риск возникновения обострений хронической церебральной сосудистой недостаточности. Длительное применение кавинтона продемонстрировало малое число побочных эффектов и отсутствие осложнений на лечении, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности препарата.

Стоимость курсового лечения и коэффициент «затраты/эффективность» оказались наиболее благоприятными, чем при применении других препаратов.

Согласно результатам фармакоэкономического анализа, применение кавинтона эффективно для проведения профилактических мероприятий типа «стратегии групп высокого риска».

Abstract

Article represents pharmacoeconomic advantages of Cavinton application in patients with different types of ischemic disorders of cerebral blood flow. Clinical efficacy of preparation was estimated by routine clinical examination, computed tomography and magnetic resonance imaging of brain, ultrasonic dopplerography and/or duplex scanning of great head arteries, electroencephalography, psychological testing, electrocardiography and echocardiography, examination of thrombocyte-vascular link of hemostasis, as well as single photon emission computed tomography in some patients. Obtained results confirmed efficacy and safety and cost-effectiveness of Cavinton application in patients with chronic ischemic disorders of cerebral blood flow. Hemocorrection and vasoactive properties of preparation, as well as its neuroprotective effect were determined.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. Лечение и профилактика ишемического инсульта — достижения и перспективы // Неотложные состояния в неврологии: Сб. научных трудов. — Орел; Москва, 2002: 13-21.
2. Верещагин Н.В. Клиническая неврология на рубеже веков // Клинический вестник, 1995, 2: 4-5.
3. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Эпидемиология инсульта в России // Неотложные состояния в неврологии — достижения и перспективы: Сб. научных трудов. — Орел; Москва, 2002:16-21.
4. Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Современные методы доказательной медицины // Жур. неврол. и псих. Т. 101, вып. 8, 2001: 32-35.
5. Скворцова В.И., Платонова И.А. Значение исследования PROGRESS глазами невролога // Качественная клиническая практика, 1: 2002; 23-29.
6. Сорокоунов В.А. Первичная и вторичная профилактика инсульта // Неотложные состояния в неврологии: Сб. научных трудов. — Орел-Москва, 2002: 21-30.
7. Одинак М.М., Вознюк И.А. Новое в терапии острой и хронической патологии нервной системы. — СПб.: В МедА, 2001.63.
8. Воронина Т.А. Середенин С.Б. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1998; 61: 4: 3-9.
9. Громова О.А. Нейрометаболическая фармакотерапия. — М., 2000; 85.
10. Reisberg V., Ferris S.H., de Leon M.E. Am J Psychiat 1982; 139:1136-1139.

Роль мониторинга безопасности лекарственных средств в решении проблемы их рационального использования

Е.А. Овчинникова

СГУ «Научный центр Экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ

Бурное развитие фармакологии в последние десятилетия и появление большого количества новых лекарств не только расширило возможности лечения, но и повысило риск нанесения вреда пациенту. Именно опасность развития тяжелых, подчас необратимых осложнений вследствие лекарственной терапии привлекают к проблеме безопасности использования лекарственных препаратов внимание практических врачей и пациентов.

О ее огромном масштабе говорит большое количество опубликованных в медицинской отечественной и зарубежной печати сведений. Проблема безопасности лекарственной терапии в настоящее время обсуждается на большом количестве научных конференций, а часто является их центральной темой.

ВОЗ формулирует неблагоприятные побочные реакции как любые непреднамеренные и вредные для организма человека реакции, которые возникают при использовании лекарственных препаратов в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики или для изменения физиологических функций [1].

Для исследований безопасности лекарств используются разные методики, однако, как правило, исследования проводятся на базе стационаров из-за меньших организационных сложностей и, одновременно, возможности получить необходимый объем информации.

Частота развития неблагоприятных побочных реакций. Считается, что 2-3% в общей популяции людей страдают от побочных эффектов лекарств [2].

По данным статистики США, за один 1997 год от 770 тыс. до 2 млн. госпитализированных пациентов пострадали в связи с развитием побочных эффектов лекарств [3, 4, 5]. В Канаде за 1994 год побочные реакции развились более чем у 33 млн. госпитализированных пациентов [6, 7]. Ежегодно лекарственные осложнения, требующие дополнительного лечения, возникают у 12–16 тыс. больных, получающих лекарственную терапию в Швейцарии [7, 8]. Побочные реакции являются причиной госпитализации или продления ее сроков у 10% больных, в США [9, 10], 2-5 – Великобритании [11, 12], 6, 4 – Швейцарии [7, 8], 7,8% – Германии [13]. По данным Великобритании, доля неблагоприятных побочных реакций лекарственных препаратов среди госпитализированных пациентов составляет 3,7% [14], а в Германии данный показатель оценивается в 43% [13]. В США в связи с лекарственными осложнениями госпитализируются 15-30% больных [2], в Швейцарии – 65% [7, 8].

Только в США побочные реакции рассматриваются как единственная причина 0,31% всех посещений поликлиник, что составляет 2,73 млн. посещений ежегодно. 88% от этого количества обращений за медицинской помощью заканчиваются оформлением временной нетрудоспособности, остальные требуют обращения в стационар [15]. В результате развития осложнений лекарственной терапии выписывается 76,3 млн.

дополнительных рецептов для проведения корректирующей терапии [16].

Частота встречаемости неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств у геронтологических больных и детей. Дети и пожилые пациенты являются теми группами населения, которые наиболее часто страдают от лекарственных осложнений [17, 18, 19, 20, 21].

Проведенные эпидемиологические исследования в Шотландии среди госпитализированных пациентов определили уровень частоты встречаемости лекарственных осложнений среди геронтологических больных как 14,2% [22]. Исследования в Нидерландах также подтвердили повышенный риск их развития у пациентов старших возрастных групп [23].

Исследования среди педиатрических пациентов в США показали, что побочные эффекты лекарственных средств у данной категории больных развиваются чаще, чем у взрослых больных, приблизительно в 12,7% случаев, причем в 29,2% - у детей в возрасте до 3 лет [24]. Около 23% общего количества госпитализированных детей страдают от лекарственных осложнений [24]. Исследования, проведенные в Австралии, выявили, что побочные реакции являлись единственной причиной госпитализации у детей в 3,4% случаях, для взрослых больных эти показатели составляют 2,4% [25]. Исследования среди госпитализированных больных, проведенные в Италии, продемонстрировали, что 12,7% всех выявленных случаев осложнений лекарственной терапии были у детей, при этом половина случаев развития лекарственных осложнений потребо-

вала прекращения терапии, а треть — медикаментозной коррекции [24].

Частота летальных исходов при развитии побочных реакций. Лекарственные осложнения занимают 4-е место в США по частоте летальных исходов после смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных опухолей и инсультов и уносят более 100 000 жизней [2, 26]. Данные мета-анализа, проведенного в США по литературным сведениям [27, 28], указывают, что побочные эффекты занимают от четвертого до шестого места по летальности среди госпитализированных пациентов [29]. В США до 140 тыс. человек погибают ежегодно в результате осложнений лекарственной терапии [30].

Фармакоэкономические аспекты развития неблагоприятных реакций лекарственных средств. В дополнение к человеческой боли и страданиям развитие побочных реакций приводит к существенным финансовым затратам. Стоимость осложнений лекарственной терапии в США оценивается в 4,2 млрд. долл. ежегодно [3, 4, 5], в Швейцарии — 70-100 млн. швейцарских франков [7, 8]. Ежегодно лекарственные осложнения, требующие дополнительного лечения, развиваются у 12-16 тыс. пациентов, получающих лекарственную терапию в Швейцарии [7, 8]. По данным исследования *Moore N.D. и соавт.*, затраты, связанные с лекарственными осложнениями, составляют 5,5-17% общих затрат на здравоохранение [31]. В среднем возникновение лекарственных осложнений удлиняет срок госпитализации от 1,7 до 2,2 сут. [9, 5]. Затраты, связанные с коррекцией осложнений неблагоприятных лекарственных реакций, оцениваются в 3 200 долл. на одного пациента [9]. По данным американских исследований, средняя длительность пребывания пациента с побочным эффектом в стационаре составляет 10,6 сут. против обычного показателя — 6,8 сут.; полная стоимость госпитализации только одного пациента с лекарственным осложнением составляет 22 775 долл., в то время как средняя стоимость лечения благополучного больного — 17 292 долл./чел. [32].

Предотвратимые лекарственные осложнения. Третью часть всех побочных реакций составляют потенциально предотвратимые осложнения [33, 34], иными словами, те реакции, которых можно избежать в условиях рационального использования препаратов [3, 33, 35].

Предотвратимые побочные реакции связывают с ошибками назначения и использования лекарственных препаратов, то есть с нарушениями рекомендаций инструкций по медицинскому применению лекарственных средств. Как показывает медицинская практика, подавляющее большинство предотвратимых осложнений лекарств развивается вследствие ошибок, допускаемых практическими врачами [14, 36, 37], несколько меньшее количество наблюдается при применении безрецептурных средств для самолечения [38].

Приблизительно у 3,7% госпитализированных пациентов в США развиваются предотвратимые побочные реакции [6], причем чаще страдают педиатрические, чем взрослые пациенты [39, 40]. По данным США, предотвратимые побочные эффекты встреча-

ются в среднем в 10,4 случаях на 1000 койко-дней [41], а лекарственные осложнения вследствие врачебных ошибок развиваются в 13,6% всех случаев лекарственных осложнений, что составляет в США примерно 770 тыс. — 2 млн. пациентов в год [3]. По данным ИОМ (Institute of Medicine, USA), от 44 до 98 тыс. пациентов умирают каждый год в результате врачебных ошибок, что соответствует 13,6% общего числа пациентов с лекарственными осложнениями [42, 43, 44]. Эта цифра превышает число людей, умирающих ежегодно в автомобильных катастрофах, ВИЧ и злокачественных заболеваниях молочной железы [42]. Тот же источник сообщает, что полные национальные потери в США, включая «потерянный доход», временную нетрудоспособность, инвалидность, затраты на коррекцию ухудшения состояния здоровья в связи с лекарственной терапией, из-за развития предотвратимых побочных реакций оцениваются от 17 до 29 млрд. долл.; при этом затраты на коррекцию неблагоприятных побочных эффектов, включая работу медицинского персонала, составляют половину приведенной суммы [42]. Увеличение стоимости лечения вследствие развития предотвратимых лекарственных осложнений в больницах США составляет 2 млрд. долл. [45], возникновение предотвратимых лекарственных осложнений удлиняет срок госпитализации от 1,7 до 4,6 сут. [5], увеличение затрат на лечение предотвратимых побочных реакций составляет в среднем 4 685 долл./пациента, что почти в 2 раза превышает затраты в связи с проведением коррекции непредотвратимых побочных эффектов [9].

Среди типов врачебных ошибок в медицинской практике лидирующее место занимают ошибки выбора лекарственного средства и его дозы [40, 41, 46, 47], которые составили 56% по данным, полученным при активном мониторинге стационара *Classen D.C. и соавт.* [4], второе место заняли ошибки лечения, связанные с некорректной длительностью лечения и изменением дозы — 34% [41]. 10% всех выявленных ятрогенных реакций происходили по вине среднего медицинского персонала и фармацевтов [48].

Организация международной службы контроля безопасности использования лекарственных средств. Учитывая важность и масштаб проблемы лекарственных осложнений, во многих странах в начале 60-х гг. были созданы организации, призванные контролировать безопасность применения лекарственных средств. Толчком к широкому исследованию безопасности лекарств послужила эпидемия лекарственной болезни — «талидомидовая трагедия».

«Широко распространено мнение, что современные препараты могут представлять потенциальную опасность и вызывать отсроченные нарушения», — сообщил журнал *The Lancet* в публикации от 16 декабря 1961 г. [49]. В этом историческом документе на 15 строках доктор *McBride* из Австралии сообщил о выявлении увеличения частоты пороков конечностей у новорожденных, и о том, что это тяжелое нарушение было вызвано новым снотворным препаратом талидомидом, используемым женщинами в период беременности.

В процессах улучшения общественного здоровья, которые становятся все более необходимыми, во многих странах были основаны структуры для систематического сбора информации о неспецифических побочных реакциях лекарственных препаратов. Эти системы основывались на спонтанных сообщениях, посылаемых врачами, и были впервые организованы в Австралии, Канаде, Чехословакии, Ирландии, Нидерландах, Новой Зеландии, Швеции, Англии, США и Восточной Германии. Все они созданы в период с 1961 по 1965 г. Подобные системы сегодня действуют более чем в 60 государствах [50].

В 1968 г. 10 стран из Европы, Северной Америки, а также Австралии договорились объединить все сообщения и сформировать национальный Центр мониторинга использования лекарственных средств в рамках ВОЗ, спонсируемого национального проекта мониторинга препаратов. Его основными задачами было выявление частоты наиболее серьезных реакций и их раннее предупреждение. Эта схема ВОЗ была утверждена на съезде в Женеве в 1970 г. Экономические и организационные возможности Центра ВОЗ были сосредоточены в Швеции в 1978 г. Формально руководство и координацию программы продолжало осуществлять центральное представительство ВОЗ в Женеве. Сегодня 56 стран участвуют в программе как полноценные члены и 67 - как временные [51, 52].

История создания службы контроля безопасности лекарственных средств в России. История создания службы фармаконадзора на территории России начинается с организации Минздравом СССР отдела учета, систематизации и экспресс-информации о побочном действии лекарственных средств в 1969 г. В 1973 г. он был утвержден в качестве Всесоюзного организационно-методического центра по изучению побочных действий лекарственных средств (ВЦПДЛС). В соответствии с приказом №333 министрам здравоохранения союзных республик предписывалось обязать лечебно-профилактические учреждения регистрировать выявляемые побочные реакции и немедленно информировать о них по установленной форме в Управление по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники. Клиническим базам Фармакологического комитета было поручено при проведении исследований новых лекарственных препаратов особое внимание обращать на регистрацию выявляемых осложнений лекарств и своевременно сообщать о них Фармакологическому комитету и ВЦПДЛС.

В конце 1991 г. вместе с упразднением Минздрава СССР был ликвидирован ВЦПДЛС, что приостановило решение проблем, связанных с безопасностью применения лекарственных препаратов.

Медицинские работники и население лишились возможности получать достоверную и всестороннюю информацию о безопасности лекарств. Одновременно средства массовой информации начали довольно агрессивную рекламную кампанию многих, далеко небезопасных лекарств, ничего не сообщая о возможных побочных реакциях. Политика «открытых дверей» и свободного фармацевтического рынка привела к регистрации в России большого количества лекарств без

достаточных клинических испытаний и контроля [53].

Таким образом, сложившаяся в стране ситуация требовала немедленного воссоздания национального центра по изучению безопасности лекарственных средств, поскольку Россия оказалась единственной страной в Европе, где какое-то время не было такого национального центра.

В течение 5 лет Международный фонд по эффективным и безопасным лекарствам (МФЭБЛ) выступал с инициативой о воссоздании такого центра. В это время МФЭБЛ начал издавать информационный бюллетень «Безопасность лекарств».

Наконец, Минздрав РФ поддержал инициативу МФЭБЛ и 14.04.97 приказом № 114 был создан Федеральный центр по изучению побочных действий лекарств Министерства здравоохранения РФ (ФЦ ПДЛС). В первый год работы Центра был организован ряд Региональных центров по регистрации побочных действий лекарств. Неоднократно проводились конференции, посвященные организации Региональных центров. Были подготовлены и направлены во все субъекты Федерации «Методические рекомендации по организации работы Региональных центров по контролю побочных действий лекарственных средств». Благодаря активности Региональных центров было получено небольшое количество первых спонтанных сообщений о побочных реакциях, часть из них нашла отражение в информационном бюллетене «Безопасность лекарств». ФЦ ПДЛС Минздрава РФ направил соответствующие сообщения о побочных реакциях лекарственных средств в Сотрудничающий Центр ВОЗ по мониторингу лекарств (г. Уппсала, Швеция), который дал высокую оценку качеству работы ФЦ ПДЛС и рекомендовал штаб-квартире ВОЗ принять Россию в международную программу ВОЗ по мониторингу лекарств. Официальное принятие России 48-м членом указанной программы состоялось 2 декабря 1997 г.

В июле 1998 г. Федеральный центр был преобразован в Научно-практический центр по контролю побочных действий лекарственных средств (НПЦ КПДЛ).

В июле 1999 г. в России был создан Научный центр экспертизы и государственного контроля лекарственных средств (НЦ ЭГКЛС). НПЦ КПДЛ в результате слияния был преобразован в подразделение НЦ ЭГКЛС, работу по безопасности лекарств координирует Лаборатория №2 Отдела токсикологии и изучения побочных действий лекарств Института доклинической и клинической экспертизы лекарств Научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств (НЦ ЭГКЛС), которая играет роль Федерального центра РФ по изучению побочного действия лекарств. В настоящее время работа этого отдела осуществляется при активном участии региональных центров.

Центр побочного действия лекарств ВОЗ, играющий координирующую и информационную роль, формирует международную базу данных о неблагоприятных побочных реакциях лекарственных средств, является организатором научно-исследовательской работы (разработка методов и стандартов для оценки риска и пользы фармакологической терапии и др.), а

также реализует программу «Международная гармонизация» [51].

В настоящее время Центр ВОЗ сотрудничает с Национальными центрами в 52 странах мира. В банке данных Центра ВОЗ ассоциировано более 2,0 млн. сообщений о нежелательных реакциях лекарств, куда ежегодно поступает более 200 тыс. сообщений о побочных реакциях лекарств, причем с каждым годом эта цифра увеличивается [51, 52, 54, 55].

Работа Всероссийского центра нашла поддержку благодаря принятому Государственной Думой России 5 июня 1998 г. Закону «О лекарственных средствах», который статьей 41, частью 1 предписывает «субъектам обращения лекарственных средств» сообщать «федеральному органу контроля качества лекарственных средств и территориальным органам контроля качества лекарственных средств о всех случаях побочного действия лекарственных средств и об особенностях взаимодействия лекарственных средств с другими препаратами, которые не соответствуют сведениям о лекарственных средствах, содержащимся в инструкциях по их применению», и, более того, «за несообщение или сокрытие сведений» о выявленном побочном действии препарата «лица, которым они стали известны по роду их профессиональной деятельности, несут дисциплинарную, административную или уголовную ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации» (статья 41, часть 2). В Законе «О лекарственных средствах» статьей 4 расшифровывается понятие «субъекты обращения лекарственных средств» как «физические и юридические лица, осуществляющие разработку, исследования, производство, изготовление, хранение, упаковку, перевозку, государственную регистрацию и контроль качества, продажу, маркировку, рекламу, применение лекарственных средств, уничтожение лекарственных средств, пришедших в негодность, или лекарственных средств с истекшим сроком годности и иные действия в сфере обращения лекарственных средств».

На сегодняшний день в задачи ЛИПД ЛС входит организация работы по выявлению и анализу побочных реакций, выявление факторов риска в развитии лекарственных осложнений, регистрация увеличения частоты возникновения известных побочных реакций лекарств, информирование медицинской общественности об осложнениях лекарственной терапии, оказание помощи медицинским работникам в анализе, верификации и интерпретации неблагоприятных побочных реакций, подготовка и предоставление Департаменту здравоохранения страны обобщенных данных о лекарственных осложнениях и предложений по принятию необходимых административных и других мер (внесение изменений в инструкции по медицинскому применению лекарств, ограничение области применения лекарств, запрещение применения лекарственных препаратов в медицинской практике), подготовка методических рекомендаций по профилактике и лечению осложнений лекарственной терапии, формирование базы данных о неблагоприятных побочных действиях, организация семинаров, симпозиумов по проблемам безопасности лекарств, участие в международной Программе

ВОЗ по мониторингу лекарств, а также создание сети региональных центров по изучению побочных действий лекарств и координация их работы.

Региональные центры по изучению безопасности лекарств в РФ. Создание сети Региональных центров является весьма актуальной задачей для России. Работа в тесном контакте с Региональными центрами позволяет повысить результативность по выявлению, прежде всего, неожиданных и тяжелых побочных реакций, что способствует получению более полной и достоверной информации о безопасности лекарств.

В настоящее время ЛИПД ЛС сотрудничает с региональными центрами, организованными на базе ведущих областных и городских клиник (например, Екатеринбург, Ижевск, Оренбург и др.), на базе кафедр клинической фармакологии (например, Челябинск, Тюмень, Воронеж и др.), центров медико-фармацевтической информации (например, Новгород, Рязань, Псков и др.), при администрациях органов управления здравоохранением регионов (например, Республика Мордовия, Саратов, Ставропольский край и др.). Одним из наиболее активных Центров по контролю безопасности лекарств является Екатеринбургский. Он предоставляет приблизительно 35% всех поступающих в ЛИПДЛС спонтанных сообщений.

Однако существуют определенные трудности в работе с Региональными центрами. Самой сложной задачей, которую должен решать Региональный центр, является обеспечение получения от врачей информации обо всех регистрируемых ими побочных реакциях. Как правило, не все врачи принимают участие в этой работе, и даже те из них, кто ориентирован на выявление и учет побочных реакций, информируют Региональный центр не обо всех из них. Одна из причин такого положения кроется в том, что врачи не всегда уверены в наличии связи приема лекарства с возникшим осложнением. Еще в 1976 г. Vere D.W. описал способность неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств выступать под маской обычных заболеваний и указал 5 основных причин, по которым так много лекарственных осложнений остаются незамеченными [56]:

- реакция проявляется настолько странно или причудливо, что часто используемый и явно безобидный препарат не вызывает подозрений;
- нарушения, вызванные лекарством, могут в точности имитировать обычные заболевания;
- существуют длительные задержки проявления неблагоприятных реакций;
- лекарство вызывает обострение обычных заболеваний или провоцирует проявление генетически предрасположенных нарушений;
- клиническая ситуация может быть настолько сложной, что ее составляющие, связанные с лекарственными средствами, остаются незамеченными.

Vere D.W. подчеркивал, что хотя многие новые открытия совершаются Национальными центрами по мониторингу неблагоприятных реакций лекарственных средств, большинство важных и новых наблюдений делается практикующими врачами [56].

Кроме того, клинические врачи иногда боятся, что наблюдаемые неблагоприятные побочные реакции могут связать с их некомпетентностью, что повлечет юридическую ответственность [57].

Методы мониторинга неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств. Мониторинг лекарственных осложнений может проводиться различными методами, предпочтение конкретному из них отдается в зависимости от специфики каждого региона, на территории которого осуществляется контроль, и целей исследования [44]. Наиболее универсальными являются постмаркетинговые клинические исследования, активные мониторинги стационаров и метод спонтанных сообщений [32, 44, 50, 58]. К менее популярным, но не менее результативным, относятся рецептурный мониторинг, литературные мета-анализы, анализ единичных описанных в литературе случаев, сравнительные исследования и т.д. У каждого используемого метода есть свои преимущества, заключающиеся в специфике возможностей по выявлению определенного типа побочных реакций [59].

Классификации неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств. Существует большое разнообразие классификаций побочных реакций лекарств, основывающихся на механизмах возникновения, тяжести течения и прогноза, а также частоты встречаемости. Каждый метод проявляет большую чувствительность для выявления того или иного типа лекарственного осложнения и его выбор определяется поставленной задачей.

Так, все побочные реакции имеют различные механизмы развития, некоторые из них непредсказуемы, другие могут быть прогнозированы. Было предложено большое количество классификаций побочных эффектов по механизму их возникновения.

Наибольшее распространение получила классификация, предложенная *Grahame Smith D.G.* и *Aronson K.K.* [60], которая включает всемирно принятую систему, предложенную *Rawlins M.D.* и *Thomson J.W.* в 1997 г. (разделение всех типов неблагоприятных побочных реакций на А и В) [61]. Эта классификация была модифицирована *Rene J. Royer* и предусматривала разделение побочных реакций на четыре типа: А, В, С, D [62]. К типу А, согласно представленному разделению, относят все дозозависимые реакции, связанные с фармакодинамическими или фармакокинетическими характеристиками лекарственных средств. Тип В включает дозозависимые реакции — иммуноаллергические. К типу С относят эффекты длительного применения, такие как толерантность, эффект отмены и развитие зависимости. Тип D представлен отсроченными реакциями: нарушениями репродуктивной функции, тератогенными и канцерогенными эффектами. 75% всех побочных эффектов представлены реакциями типа А, более 20 — лекарственными осложнениями типа В, менее 5% составляют осложнения типа С и D [63].

Edwards I.R. и *Aronson J.K.* была разработана и предложена еще более полная классификация побочных реакций, получившая наибольшее признание в США [64]. В соответствии с ней лекарственные осложнения разделяют на 6 типов: дозозависимые, дозозависимые,

зависимые от используемой дозы лекарственного средства и длительности терапии, отсроченные, связанные с отменой терапии, а также неэффективность лекарственной терапии [64].

Позже ВОЗ была предложена классификация механизмов развития побочных эффектов, разработанная специально для работы системы спонтанных сообщений. Она предусматривала разделение всех лекарственных осложнений на три типа: тип А — дозозависимые лекарственные осложнения, тип В — дозозависимые побочные реакции, тип С — увеличение ожидаемой частоты развития побочной реакции. Эта классификация была рекомендована для использования Федеральными центрами различных стран для анализа спонтанных сообщений, однако с оговоркой, что ее использование является рациональной при высокой ежегодной интенсивности спонтанных сообщений [55, 65, 66].

На сегодняшний день основная классификация побочных реакций по механизму развития, применяемая большинством специалистов во всем мире, предполагает разделение всех лекарственных осложнений на четыре группы — А, В, С и D [67, 68].

В зависимости от тяжести течения и прогноза все лекарственные осложнения разделяют на серьезные и несерьезные.

По определению ВОЗ, к серьезным осложнениям лекарственной терапии относятся случаи, результатом которых является смерть, либо угроза жизни, либо госпитализация (в результате побочной реакции либо ее удлинение), или/и стойкое снижение или потеря трудоспособности, или/и врожденная аномалия [65]. Определение FDA серьезных лекарственных осложнений практически соответствует таковому, предложенному ВОЗ. Однако по FDA к серьезным осложнениям лекарственной терапии относят также случаи, требующие хирургического лечения для предотвращения постоянного снижения или потери трудоспособности [69]. По данным, полученным при мета-анализе на основании 39 исследований в США, проведенном *Lazarou J. et al.*, серьезные побочные реакции составляют 6,7% от числа всех лекарственных осложнений и ежегодно регистрируются у 2,1 млн. больных в США [70].

Побочные реакции классифицируют в зависимости от частоты развития на количество назначений лекарственных препаратов. Частые лекарственные осложнения развиваются более чем в 1 случае на 100 назначений, нечастые — менее чем в 1 случае на 100 назначений и редкие, встречающиеся менее чем в 1 случае на 1000 назначений [71].

Методы выявления побочных реакций. В зависимости от особенностей возникновения побочных эффектов для их выявления используют соответствующие методы.

Основным методом, используемым для контроля безопасности лекарств на уровне Федерального центра страны, является *метод спонтанных сообщений*. Он заключается в добровольном информировании практикующими врачами о предполагаемом побочном действии лекарства соответствующих структур фармаконадзора. Сообщения представляются на единой форме бланка-извещения о побочных реакциях, содержащем необхо-

димую информацию для верификации спонтанных сообщений. У метода имеется ряд достоинств, в частности учитываются любые побочные реакции у всех групп больных, то есть отсутствует рандомизация; предоставляется информация о безопасности всех препаратов, используемых на рынке; учитываются побочные реакции, развивающиеся у госпитализированных и амбулаторных больных как на рецептурные, так и безрецептурные средства, как на новые, так и на старые лекарственные средства; метод не ограничивает сроки изучения; он достаточно прост и сравнительно недорог, однако и не лишен недостатков. К их числу относятся, прежде всего, низкий показатель регистрации побочных реакций: даже в странах с отлаженной системой контроля безопасности лекарств методом спонтанных сообщений выявляется не более 2% от общего числа развивающихся лекарственных осложнений, но и это количество является значительным в масштабах целой страны [72]. Некоторые исследователи указывают на то, что метод не позволяет выявлять всего спектра побочных реакций, вызываемых лекарствами, из-за низкой сообщаемости о побочных эффектах врачами, невозможно определить частоту встречаемости конкретной побочной реакции [73]. Указывается, что значительным недостатком является личное предубеждение сообщающего [74], однако это легко устраняется при достаточном числе сообщений и использовании статистических методов обработки информации [75]. Наиболее информативным метод спонтанных сообщений является в отношении тяжелых и серьезных побочных реакций, реакций типа А и В [72, 76-79].

Постмаркетинговые клинические исследования проводятся, как правило, по инициативе фирм-производителей. Изучение безопасности при их проведении чрезвычайно редко является основной задачей, но, как правило, оценивается в соответствии с требованиями качественной клинической практики (GCP) — стандартами, активно внедряющимися на территории РФ и используемыми в большинстве стран мира. Главное достоинство метода — возможность определения частоты встречаемости побочных реакций, однако это возможно только при большом количестве испытуемых и правомерно для лекарственных осложнений, имеющих высокую частоту. Метод лишь эпизодически позволяет выявлять редкие побочные реакции. Так, для выявления реакций, возникающих с частотой 1 случай на 2 тыс. назначений, необходимо проводить исследование на 15 тыс. пациентов [63]. Метод предполагает строгую рандомизацию пациентов, поэтому не позволяет выявлять группы риска и оценить безопасность применения лекарства у всех категорий больных. Данный метод не предполагает изучения лекарственных взаимодействий за исключением случаев, когда это является основной целью исследования.

Активный мониторинг стационара применяется в форме ретроспективного и проспективного анализа. Данный метод предполагает сбор демографических, социальных и медицинских данных на всех поступающих в стационар пациентов и активное выявление возникающих у них побочных реакций [63]. Это более дорогая методика, требующая привлечения специалиста — кли-

нического фармаколога, время для работы с архивом в том случае, если речь идет о ретроспективном анализе, либо время на работу с лечащими врачами в случае проведения перспективного исследования. Его сильными сторонами является возможность оценить частоту развития лекарственных осложнений, а также зависимости от длительности проведения мониторинга. С помощью активного мониторинга стационара можно получать информацию о группах риска развития тех или иных побочных реакций. Его недостатками являются трудоемкость, а также ограниченная применимость — результаты мониторинга достоверны только в отношении лечебно-профилактического учреждения, на базе которого проводится исследование, однако подобная информация может быть неопределенной для работы конкретного стационара, пользующегося определенным набором лекарств [74].

Рецептурный мониторинг имеет более ограниченный потенциал по сравнению с вышеперечисленными методами. Суть метода заключается в сопоставлении числа и качественной характеристики развившейся побочной реакции с количеством назначений лекарственного средства по выписанным рецептам. Однако метод не заменим в том случае, когда в сжатые сроки необходимо выявить побочные реакции конкретного препарата [73]. Его преимущества используются для выявления лекарственных осложнений на новые лекарства. Данный метод наиболее часто применяется фирмами-производителями, намного реже — структурами контроля безопасности лекарств [80].

Мета-анализ — статистический метод, позволяющий объединить результаты независимых исследований и используемый для оценки фармакоэпидемиологических данных безопасности лекарств. Будучи простым и дешевым, он приобрел наибольшую популярность за рубежом, к сожалению, в России используется ограниченно [81].

Анализ единичных клинических случаев, описанных в медицинской периодической печати, не представляет полной информации об особенностях развития побочных реакций, но бывает полезен в качестве информации дополнения к проведенным исследованиям в случае выяснения причинности побочной реакции [82].

В работе ЛИПД ЛС основной методикой являются спонтанные сообщения. На уровне Федерального центра учитываются неожиданные лекарственные осложнения, генерируется сигнал. Уже на этом этапе принимаются во внимание гипотезы развития данных лекарственных осложнений. Следующим шагом является проверка этой гипотезы, а также оценка возможного риска. В конечном счете, выявленные и доказанные неожиданные реакции включаются в типовые клинко-фармакологические статьи Госреестра лекарственных средств РФ и инструкции по медицинскому применению лекарственных средств. Тем самым обеспечивается информирование врача и потребителя о риске развития осложнений лекарственных средств.

Основные трудности в работе службы фармаконадзора для выявления неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств. Эффективность работы службы фармаконадзора сильно снижается в условиях несоб-

людения или условного соблюдения этических критериев ВОЗ фирмами-производителями, тратящими огромные финансовые ресурсы на продвижение своих товаров на рынок [83, 84, 85]. Подобная стратегия приводит к предоставлению не вполне объективной информации о лекарственных средствах практическим врачам и пациентам [83, 85, 86]. По данным США, порядка 28% врачебных ошибок, в результате которых развиваются лекарственные осложнения, непосредственно связаны с неадекватным распространением информации о препарате фирмами-производителями, более половины из которых являются серьезными [47]. По результатам исследований, проведенных в Голландии, 42% из 161 препарата были признаны проблематичными из-за несоответствия стандартам инструкций по медицинскому применению в следующих разделах: побочные эффекты, противопоказания и предупреждения [87].

Другой проблемой, также вносящей вклад в развитие лекарственных осложнений, является фальсификация лекарств. По имеющейся информации ВОЗ, 30% обращаемых в мире лекарственных средств — фальсифицированные [88]. На территории России в 1997 г. из общего числа лекарственных средств, прошедших государственный контроль качества, брак отечественных препаратов составил 9,1%, препаратов СНГ — 8,6, импортируемых из стран дальнего зарубежья — 8,4% [89]. В последнее время отмечается рост фальсификаций лекарственных препаратов на территории РФ [90].

Кроме того, фактором, в большой степени затрудняющим ориентацию врачей и фармацевтов в существующем многообразии лекарств, является существование на фармацевтическом рынке огромного количества препаратов-аналогов, выпускаемых различными фармацевтическими фирмами под разными коммерческими названиями. Так, диклофенак представлен на российском рынке под 128 различными торговыми наименованиями, нифедипин — 66, парацетамол — 88 и т.д. Опыт США показал, что после фармакокинетических исследований из почти 30 торговых наименований дигоксина, имевшихся в продаже, лишь 6 были признаны биоэквивалентными [91].

В Хельсинкской декларации Всемирной медицинс-

кой ассоциации, являющейся основополагающим документом по вопросам биомедицинской этики, говорится: «Важность интересов личности всегда должна преобладать над интересами науки и общества» [92, 93]. Это означает, что каждый больной имеет право получать необходимую, но безопасную лекарственную терапию.

Органы фармаконадзора страны являются ответственной структурой за своевременное информирование врачей и пациентов о возможных побочных реакциях и разработку специальных программ по оптимизации безопасного использования лекарств. Это предусматривает, прежде всего, максимальную активизацию выявления и анализа побочных эффектов лекарственных средств. Большая территория страны и многомиллионное население являются теми факторами, которые, как ни в одной другой стране мира, создают благоприятные предпосылки для наиболее полной оценки безопасности применяемых лекарств.

Abstract

In our days big attention is drawn to safe drug therapy. Its importance is associated with great prevalence of medical product's side effects, serious character of their manifestations and consequences, high economic expenses for their correction. Knowing specific features of adverse drug reactions in different groups of patients it could be possible to decrease their prevalence and magnitude. First, it concerns children and elderly, in whom most adverse reactions frequently occur; second, potentially preventable side effects. A paramount task of Russian Pharmacovigilance Board is to reveal unexpected adverse drug reactions, developmental risk factors and prevalence of side effects, and causes of preventable adverse effects. To solve these problems, Federal centres controlling drug safety use various techniques among which primary value has a spontaneous reporting method. In case if information could not be provided by this method, other techniques are used: postmarketing clinical researches, active monitoring of hospitals, receptions monitoring, analysis of individual clinical cases and the meta-analysis. State board of Pharmacovigilance is a structure responsible for duly informing of doctors and patients about possible adverse drug reactions, and design special programs on optimization of safe use of medicines.

ЛИТЕРАТУРА

1. Requirements for adverse reaction reporting, Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1975.
2. Shear N.H., Del Rosso J.Q., Phillips E., Sullivan J.R., Wolverton S.E. Drug Actions, Interactions, Reactions. Program of the American Academy of Dermatology, Academy 2000, 5.
3. The Institute for Healthcare Improvement, The Quest for Error-Proof Medicine, Drug Benefit, 1997, 9(6), 18-29.
4. Classen D.C., Pestotnik S.L., Evans S., et al., Adverse drug events in hospitalized patients: Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. JAMA, 1997, 277, 301-306.
5. Bates D.W., Cullen D.J., Laird N. et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. JAMA, 1995, 274, 29-34.
6. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA, 1998, 15, 279(15), 1200-1205.
7. Lepori V., Perren A., Marone C. Adverse internal medicine drug effects at hospital admission, Schweiz Med Wochenschr, 1999, 19, 129 (24), 915-922.
8. Fattinger K., Roos M., Vergeres P., Holenstein C., Kind B., Masche U., Stocker D.N., Braunschweig S., Kullak-Ublick G.A., Galeazzi R.L., Follath F., Gasser T., Meier P.J. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine, Br. J. Clin. Pharmacol., 2000, 49(2), 158-167.
9. Lindquist R., Gersema L.M. Understanding and preventing adverse drug events, AACN Clin. Issues, 1998, 9(1), 119-128.
10. Bates D.W., Spell N., Cullen D.J. et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients, JAMA, 1997, 277, 307-311.
11. Naisbitt D.J., Gordon S.F., Pirmohamed M., Park B.K. Immunological principles of adverse drug reactions: the initiation and propagation of immune responses elicited by drug treatment, Drug. Saf. 2000, 23(6), 483-507.
12. Green C.F., Mottram D.R., Rowe P.H., Pirmohamed M. Adverse drug reactions as a cause of admission to an acute medical assessment unit: a pilot study, J. Clin. Pharm. Ther., 2000, 25 (5), 355-361.
13. Schoenemann J., Muntler K.H., Enayati-Kashani S. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der klinik, Dtsch. Med. Wochenschr., 1998, 123 (15), 448-452.
14. Leape L.L., Brennan T.A., Laird N. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II, N. Engl. J. Med., 1991, 324, 377-384.
15. Aparasu R.R., Helgeland D.L. Utilization of ambulatory care services caused by adverse effects of medications in the United States, Manag. Care. Interface., 2000, 13(4), 70-75.
16. Астахова А.В., Ленахи В.К. Проблемы безопасности лекарственных средств в России // Фармацевтический мир, 1997, 2, 10-12.
17. Marshall J.D., Kearns G.L. Developmental pharmacodynamics of cyclosporine. Clin. Pharmacol Ther., 1999, 66, 66-75.

18. Dyer K.S., Woolf A.D. Use of phenothiazines as sedatives in children. What are the risks? *Drug Safety*, 1999, 21, 81-90.
19. Gupta A., Waldhauser L.K. Adverse drug reactions from birth to early childhood. *Pediatr. Clin. North. Am.*, 1997, 44(1), 79-92.
20. Cooper J.W. Adverse drug reactions and interactions in a geriatric nursing home population over 4 years. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1996, 44, 194-197.
21. Cooper J.W. Adverse drug reaction hospitalizations of nursing facility residents: a 4-year study. *South. Med. J.*, 1999, 95, 485-490.
22. Cunningham G., Dodd T.R., Grant D.J., McMurdo M.E., Richards R.M. Drug-related problems in elderly patients admitted to Tayside hospitals, methods for prevention and subsequent reassessment, *Age Ageing*, 1997, 26(5), 375-82.
23. Mannesse C.K., Derckx F.H., de Ridder M.A., Man in't Veld A.J., van der Cammen T.J. Contribution of adverse drug reactions to hospital admission of older patients, *Age Ageing*, 2000, 29 (1), 35-39.
24. Cutroneo P.M., Arcoraci V., Cucinotta G., Inferrera G., Galante F., Sofia A., Ferrera E., Napolitano T., Mazzaglia G., Caputi A.P. Adverse drug reactions in childhood. A drug surveillance study in Sicily, *Recenti Prog. Med.*, 1998, 89(6), 290-295.
25. Easton K.L., Parsons B.J., Starr M., Brien J.E. The incidence of drug-related problems as a cause of hospital admissions in children, *Med. J. Aust.*, 1998, 5, 169 (7), 356-359.
26. Another kind of drug problem (editorial). *Rachely's environment and health weekly*, 1999, 632, 1-2.
27. Bates D.W., Drugs and adverse drug reactions. How worried should we be? *JAMA*, 1998, 279, 1216-1217.
28. Kvasz M., Allen I.E., Gordon M.J. et al. Adverse drug reactions in hospitalized patients: a critique of a meta-analysis. *Med. Gen. Med.*, April 27, 2000.
29. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients, *JAMA*, 1998, 279, 1200-1205.
30. Porter J., Jick H. Drug-related deaths among medical inpatients. *JAMA*, 1977, 237, 879-881.
31. Moore N.D., Lecainre D., Nobet C. Serious ADR in a department of internal medicine. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 1995, 4, 74.
32. Suh D.C., Woodall B.S., Shin S.K. Clinical and economic impact of adverse drug reactions in hospitalized patients, *Ann Pharmacother*, 2000, 34(12), 1373-1379.
33. Lesar T.S., Briceland L., Stein D.S. Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA*, 1997, 277, 312-317.
34. Anderson J.G., Jay S.J., Anderson M., Hunt T.J. Evaluating the potential effectiveness of using computerized information systems to prevent adverse drug events. *Proc. AMIA Annu. Fall Symp.*, 1997, 228-232.
35. Briceland L.L. Medication errors: an expose of the problem. *Medscape Pharmacists*, 2000.
36. Brennan T.A. The Institute of Medicine report on medical errors - could it do harm? *N Engl. J. Med.* 2000, 342, 1123-1125.
37. Brennan T.A., Leape L.L., Laird N. et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results from the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl. J. Med.* 1991, 324, 370-376.
38. Dunn E.B., Wolfe J.J. Unclear dose equals toxic dose. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1998, 40(5), 291-293.
39. Woosley R.L., Chen Y., Freiman J.P., Gillis R.A. Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA*, 1993, 269(12), 1532-1536.
40. Olsen P.M., Lorentzen H., Thomsen K., Fogmann A. Medication errors in a pediatric department. *Ugeskr Laeger*, 1997, 14, 159(16), 2392-2395.
41. Tissot E., Cornette C., Demoly P., Jacquet M., Barale F., Capellier G. Medication Errors at the Administration Stage in an Intensive Care Unit. *Intensive Care Med.*, 1999, 25(4), 353-359.
42. Kohn L.T., Corrigan J.M., Donaldson M.S. Institute of Medicine Report: To Err is Human: Building a Safer Health System. Washington, DC: National Academy Press, November 29, 1999.
43. Kohn L.T., Corrigan J.M., Donaldson M.S. eds. To Err Is Human: Building a Safer Health System. Institute of Medicine Report, November 29, 1999.
44. Haig K. One Hospital's Journey Toward Patient Safety, *Medscape Money & Medicine*, 2003(4).
45. Kohn L.T., Corrigan J.M., Donaldson M.S. eds. Institute of Medicine Report: To Err is Human: Building a Safer Health System. Washington, DC: National Academy Press, November 29, 1999.
46. Seeger J.D., Kong S.X., Schumock G.T. Characteristics associated with ability to prevent adverse drug reactions in hospitalized patients. *Pharmacotherapy*, 1998, 18(6), 1284-1289.
47. Leape L., Bates D.W., Cullen D.J. et al. Systems analysis of adverse drug events, *JAMA*, 1995, 274, 35-43.
48. Schousboe L.P., Tandrup O. Correct documentation of drug prescriptions. *Ugeskr. Laeger*, 1999, 2, 161(31), 4389-4392.
49. Mc Bride W.G. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*, 1961, 2, 1358.
50. Wiholm B.E., Olsson S., Moore N., Waller P. Spontaneous Reporting Systems Outside the US. *Pharmacoepidemiology*, Third Edition by B.L. Strom, 2000, p.175-192.
51. Olsson S. The Role of the WHO Programme on international drug monitoring in coordinating worldwide drug safety efforts. *Drug Safety*, 1998, 19, 1-10.
52. Olsson S. ed. National Pharmacovigilance Systems, 2nd edn. Uppsala Monitoring Centre, 1998.
53. Фитилев С.Б. Служба безопасности лекарств в российской Федерации // Новая аптека, 1998, 13-19.
54. Edwards I.R. International drug monitoring. In: Aronson J.K., Van Boxtel C.J. Side effects of drugs annual. Vol. 19. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1995, 450-455.
55. Meyboom R. et al. Principles of signal detection in pharmacovigilance, *Drug safety*, Reprint collection, 2001, 355-365.
56. Vere D.W. Drug adverse reactions as masqueraders. *Adverse Drug Reaction Bull.*, 1976, 60, 208-211.
57. Моисеев В.С. Врачебные ошибки. Факторы объективные и субъективные. Когда возможна юридическая ответственность врача // Практикующий врач, 1996, 4, 2, 54-55.
58. Мелухов О.Г. Клинические исследования. М.: Атмосфера, 2003.
59. Kubota K. Prescription-event monitoring in Japan (J-PEM), *Drug Saf.* 2002, 25(6), 441-444.
60. Grahame Smith D.G., Aronson J.K. (eds.). Clinical pharmacology and drug therapy. Oxford Textbook Publishing. Oxford, 1992.
61. Rawlins M.D., Thomson J.W. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Textbook of Adverse Drug Reactions. Daires D.M. (Ed.)/ Oxford University Press., 1977, 18-45.
62. Rene J. Royer. Mechanism of Adverse Drug Reactions: An Overview. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 1997, 3, 43-50.
63. Астахова А.В., Леняхин В.К., Брайцева Е.В. Методы выявления неблагоприятных побочных реакций (НПР) лекарств // Безопасность лекарств, 2000, № 2, с. 5-16.
64. Edwards I.R., Aronson J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, 2000, 7, 356(9237), 1255-1259.
65. Edwards R., Biriell C. Harmonisation in Pharmacovigilance, Reprint cjllection 2001, 93-102.
66. Meyboom R., Lindquist M., Egberts A. An ABC of Drug-Related problems, *Drug safety*, Reprint collection, 2001, 415-423.
67. Davis D.M., editor. Textbook of adverse drug reaction. 4-th ed. Oxford University Press, 1991.
68. Inmann W. Monitoring for drug safety 2-nd ed. Lancaster: MTP Press, 1986.
69. Kessler D.A. Introducing Med Watch, using FDA form 3500, a new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems. *JAMA*. 1993, 269, 2765-2768.
70. Дюкс М.Н.Г. Контроль лекарств – профессиональная и юридическая ответственность // V Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Тезисы докладов. М., 1998, с. 549.
71. Knowles S., Shapiro L., Shear N.H. Serious dermatologic reactions in children. *Curr. Opin. Pediatr.*, 1997, Aug, 9(4), 388-395.
72. Fleicher A.P. Spontaneous adverse drug reaction reporting vs. event reporting vs. event monitoring: a comparison. *J. Roy. Soc. Med.*, 1991, 84, 341-344.
73. Астахова А.В., Брайцева Е.В., Леняхин В.К. Контроль безопасности лекарственных средств // Фармация, 2000, 4, 38-40.
74. Фитилев С.Б. Карта-извещение как основной инструмент системы контроля побочных действий лекарственных средств // Материалы образовательного семинара «Контроль безопасности лекарств» VI Всероссийского национального конгресса «Человек и лекарство», 1999, 35-43.
75. Lanctot K.L., Naranjo C.A. Computer-assisted evaluation of adverse events using a Bayesian approach. *J. Clin. Pharmacol.*, 1994, 34, 142-147.
76. Waller P. Measuring the frequency of adverse drug reactions. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1992, 33, 249-252.
77. Newby D. An introduction to ADRs. *Curr. Therap.*, 1995, September, 95-97.
78. Inman W.H.W. Requirements for risk benefit assessment of drugs before withdrawal. *B.I.R.A. J.*, 1986, 5 (2), 11-15.
79. Mitchell A., Henry D., Hennrikus D., O'Connell D. Adverse Drug Reactions: Can consumers provide early warning? *Pharmacoepidemiol. Drug Safe*, 1994, 3, 257-264.
80. Inman W.H.W., Rawson N.S.B., Wilton L.V. Monitoring for drug safety, 1985, 213 p.
81. Davies H., Crombie I. Что такое мета-анализ? // Клин. фармакол. и терапия, 1999, 8 (6), 52-56.
82. Meyboom R. et al. Causal or casuas? The role of causality assessment in pharmacovigilance, *Drug safety*, Reprint collection, 2001, 374-389.
83. Хауде Б. ван дер. Экспорт медикаментов в развивающиеся страны: проблемы остаются нерешенными // Монитор основных лекарств, 1995, 4, 6-7.
84. Shashindran C.H., Sethuraman K.R. Продвижение лекарств на рынок: проталкивать, продвигать или обучать? // Монитор основных лекарств, 1995, 4, 24.
85. Wilkes M.S., Bell R.A., Kravitz R.L. Direct-to-consumer prescription drug advertising: trends, impact, and implications. *Health Aff (Millwood)* 2000, 19(2), 110-128.
86. Zuger A. Fever pitch: getting doctors to prescribe is big business. *New York Times*, 1999, Jan 11, A1, A13.
87. Van Maaren P.J.M. Dutch druds in developing countries. Styx Publication, Nothern Centre for Health Care, University of Gronibgen, 1994.
88. Чекалаева И.И. Фальсификация лекарственных средств – проблема решаемая // Новая аптека, 2001, 6, 48 –51.
89. Государственный контроль качества лекарственных средств: состояние и проблемы // Фармацевтический вестник, 1999, 3, 4.
90. Захарочкина Е.Р., Битерякова А.М. Рынок антагонистов кальция. *Ремедиум*, 1998, 11-12, 106-108.
91. Вуклова С. Биоэквивалентность и дженерики: Созданы друг для друга // Ремедиум, 1999, 30 – 32.
92. World Medical Declaration of Helsinki as amended in Hong. Kong. 1989.
93. World Medical Declaration of Helsinki as amended in Somerset. West, Republic of South Africa, 1996.

АМИНОГЛИКОЗИДНЫЕ АНТИБИОТИКИ И ВНУТРЕННЕЕ УХО: ТОКСИЧНОСТЬ, ИДИОСИНКРАЗИЯ ИЛИ ЧАСТОТНЫЙ РЕЗОНАНС?

М.Г. Абакаров

Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов
Дагестанской государственной медицинской академии, г. Махачкала

Принято считать, что токсические реакции представляют собой результат прямого действия лекарственного средства (ЛС), как правило, применяемого в большой дозе, что нередко сопровождается повреждением тканей и необратимым нарушением функции органа. Токсический эффект является неотъемлемой частью фармакологического действия ЛС, следовательно, он должен проявляться во всех случаях превышения дозы ЛС, коррелируя при этом с дозой ЛС [1].

*В 1944 г. Waksman из *Streptomyces griseus*, обитающей в удобренной почве и глотке цыплят, выделил стрептомицин, который благодаря высокой активности в отношении микобактерий туберкулеза и других микроорганизмов был быстро введен в медицинскую практику [1]. Вскоре стали известны его побочные эффекты, в частности Hinshaw и Feldman [2] в 1945 г. описали слуховые расстройства у пациентов, которым был введен стрептомицин. В настоящее время после 60-летнего клинического применения аминогликозидных антибиотиков (АГА) накоплено большое число экспериментальных данных и клинических наблюдений, связанных с действием АГА на структуры внутреннего уха, однако, несмотря на термин «ототоксичность» и/или «токсическое поражение слуха», ясного понимания механизмов поражения слуха аминогликозидными антибиотиками, не существует, как не существует эффективных методов профилактики и лечения этой серьезной ятрогенной патологии.*

В ранних работах по изучению механизмов повреждающего действия АГА на внутреннее ухо эти эффекты объяснялись токсичностью в связи с кумуляцией антибиотиков в тканях и жидкостях кортиевого органа [3]. Однако в последующем было показано, что концентрация АГА в пери- и эндолимфе не превышает 1/10 пиковых значений концентрации в сыворотке крови, а период полувыведения из тканей и жидкостей внутреннего уха может превышать 30 дней (против 3-5 ч в сыворотке крови) [4]. С другой стороны, концентрация в тканях внутреннего уха имеет тот же порядок величины, как и концентрация в тканях других органов, на которые АГА не оказывают токсического действия [5], а концентрации, достигнутые во внутреннем ухе различными антибиотиками, не коррелируют с величиной их ототоксического потенциала [6]. Можно было бы ожидать, что антибиотики с преимущественной вестибулотоксичностью должны достигать более высоких концентраций в вестибулярной системе, чем в улитке и наоборот. Однако этого подтвердить не удалось [7].

Волосковые клетки (ВК) слуховой и вестибулярной систем реагируют на аминогликозидные антибиотики как после системного, так и местного применения [8, 9, 10]. Однако при радиоиммунном и цитохимическом исследованиях, АГА обнаруживали в поддерживающих клетках базальной мембраны и до некоторой степени в тканях латеральной стенки без призна-

ков их токсического поражения [8, 11, 12, 13], а гентамицин может быть обнаружен в ВК улитки намного раньше, чем могут быть выявлены расстройства слуха [13]. ВК выживали при том, что он может быть обнаружен внутри клетки через 11 мес после прекращения лечения [14]. Это еще одно доказательство того, что не существует простой корреляции между присутствием лекарственного средства и его тропностью к отдельным структурам внутреннего уха.

При анализе литературы, посвященной изучению повреждающего действия АГА на внутреннее ухо, прежде всего обращает на себя внимание тот факт, что при моделировании нейросенсорной тугоухости, морфологические изменения во внутреннем ухе воспроизводятся далеко не на всех моделях. Например, *in vivo* у морских свинок АГА надежно воспроизводят ототоксические эффекты, которые имеют дозозависимый характер, но те же дозы антибиотиков не вызывали каких либо нарушений у мышей, белой и песчаной крыс [15, 16]. В то же время в органотипической культуре эксплантаты зрелых вестибулярных органов морских свинок, мышей и песчаной крысы были практически одинаково чувствительны к токсическому повреждению гентамицином [17]. Еще в ранних исследованиях, посвященных изучению ототоксичности АГА, указывалось [3, 18, 19], что у животных для достижения воспроизводимых вестибулярных и слуховых расстройств требуются дозы значительно более высо-

кие, чем те, которые применяются в клинических условиях. Например, кошкам для изучения ототоксических эффектов стрептомицина вводили дозы до 0,8 г/кг в сутки [18, 19], тогда как в клинике суточная доза стрептомицина обычно не превышает 1 г. Это, во-первых, важный аргумент против экстраполяции на человека данных, полученных в экспериментальных условиях, во-вторых, ставит под сомнение токсический характер побочного эффекта у человека, и, в-третьих, оставляет открытым вопрос о выборе адекватной животной модели как для исследования механизмов ототоксичности, так и, что особенно важно, для разработки методов профилактики и лечения осложнений лекарственной терапии.

Это относится также к такому понятию, как «ототоксический потенциал» АгА, в соответствии с которым АгА принято располагать в ряды по убыванию (или нарастанию) кохлео- или вестибулотоксичности. Как видно из табл. 1, антибиотики, расположенные в порядке убывания ототоксичности, по данным разных авторов [20, 21, 22, 23], занимают сходные позиции. Неомицин оценивается как высокотоксичный АгА, гентамицин, канамицин и тобрамицин характеризуются промежуточной токсичностью, амикацин и нетелмицин наименее токсичны. Этот порядок *установлен в эксперименте*, поэтому по причинам, перечисленным выше, не может быть использован для прогнозирования риска или частоты побочных эффектов в клинических условиях.

Другим аргументом против токсического или даже просто химического механизма побочного действия АгА на внутреннее ухо является отсутствие строгой связи между токсическим потенциалом антибиотика и его строением. По своей химической структуре АгА являются аминоклицилами, состоящими из нескольких, обычно трех, колец (циклилов-насыщаемых 6-углеродистых кольцевых структур), обычно занимающих центральную позицию и связанных между собой через гликозидные связи. Кроме того, они содержат аминогруппы, связанные с различными кольцами структуры. Эти аминогруппы и дополнительные гидроксильные группы обуславливают главные химические особенности, т.е. высокую растворимость в воде и основные свойства, а полярный характер молекулы антибиотика предотвращает от их проникновения через клеточные мембраны и во многом определяет фармакокинетические свойства АгА. [24]. Как видно из табл. 1, АгА, расположенные в ряд в порядке убывания токсичности, по данным разных авторов [20, 21, 22, 23], имеют схожие позиции, но ее нельзя связать с числом аминогрупп в молекуле антибиотика. Так, наименее токсичный нетелмицин имеет в своей структуре 5 аминогрупп, столько же их имеют более токсичные гентамицин и тобрамицин. По 4 аминогруппы имеют высокотоксичный канамицин и амикацин; избирательная ток-

сичность последнего по отношению к вестибулярному аппарату уступает дибекацину, имеющему в молекуле 5 аминогрупп [23].

Морфологические исследования механизмов ототоксичности АгА показали, что вестибулярные и кохлеарные волосковые клетки погибают через механизм апоптоза [25, 26, 27, 28] – запрограммированной смерти клетки. Это очень веский аргумент против токсического поражения волосковых клеток, поскольку в этом случае следует ожидать некроз ВК, которому обычно апоптоз противопоставляется. При некрозе в результате действия внешних факторов происходит набухание клетки и разрыв мембраны вследствие повышения ее проницаемости с выходом содержимого в среду, тогда как апоптоз – это активная форма смерти клетки, являющаяся результатом реализации ее генетической программы или ответом на внешние силы и требующая затрат энергии и синтеза макромолекул *de novo* [29].

Веским аргументом против токсического механизма повреждающего действия АгА на внутреннее ухо явилось открытие в 1993 г. у 15 членов с тугоухостью 3-х китайских семей генетической мутации A1555G в позиции 12S РНК, кодирующей митохондриальные ферменты [30], которая не была обнаружена у 278 человек контрольной группы. Затем та же мутация была обнаружена у лиц с тугоухостью, развившейся без предшествующего лекарственного анамнеза [31, 32, 33]; это позволило авторам сделать вывод, что применение АгА в большинстве случаев является пусковым механизмом для фенотипического выражения этой мутации.

В настоящее время не существует доказательств, что АгА стимулируют (инициируют) апоптоз непосредственно, в результате участия АгА в биохимических механизмах функционирования ВК [34]. В качестве биохимического механизма, вызывающего морфологические изменения, характерные для апоптоза, рассматривается свободно-радикальное окисление липидов биомембран, белков и ДНК. Предполагается, что эти и другие компоненты клетки в результате окисления будут структурно изменены и функционально инактивированы: митохондрии при этом являются одним из наиболее важных мишеней [35]. Развитие процессов по такому сценарию может вызвать повышение входа кальция в клетку и активировать протеолитические ферменты лизосом, что способно вызвать активацию факторов транскрипции, регулирующих экспрессию гена в механизмах апоптоза [36, 37]. Возможность гибели ВК по описанному сценарию обосновывается результатами исследований, которые показали, что АгА способны образовывать хелатные комплексы с железом, который активизирует свободно-радикальное окисление в ВК, а антиоксиданты, такие как глутатион и фермент супероксиддисмутаза, оказывали заметное защитное действие на ВК в экспериментах на животных [38, 39, 41]. Однако

Таблица 1

Токсическое действие аминогликозидных антибиотиков на вестибулярную и кохлеарную системы [20-23]

Определяемый параметр	Степень токсичности в порядке убывания
Вестибулотоксичность	DKB>AMK>ABK
Кохлеотоксичность	GM>TOB=DKB
Вестибулотоксичность	GM=TOB>DKB
Кохлеотоксичность	GM>DKB>AMK>TOB>NTL
Вестибулотоксичность	KM>AMK>GM>TOB>DKB>NTL
Кохлеотоксичность	FRM>SISO>NTL>ABK>MCR>GM
Связывание с кислыми гликозамингликанами	TOB>AKM>DKB>KM>AMK>SM

Примечание. Сокращения и число аминогрупп (NH₂) - AMK - амикацин (4), ABK - арбекацин (5), AKM - беканамидин (5), DKB - дибекацин (5), GM - гентамицин (5), FRM - фрадиомицин (6), KM - канамицин (4), TOB - тобрамицин (5), SISO - сизомицин (5), NTL - нетелмицин (5).

свободно-радикальные процессы во всех клетках организма сопровождают большое число патологических процессов [42, 43] и поэтому они не могут объяснить проблему *избирательной токсичности* AgA по отношению к кохлеарной и вестибулярной системам внутреннего уха.

Не трудно заметить, что описанные выше закономерности имеют признаки *идиосинкразии* – наследственной, качественно необычной реакции на лекарственное вещество, как правило, обусловленной генетическими аномалиями и характеризующейся резко повышенной чувствительностью больного к соответствующему препарату с необычайно сильным и (или) продолжительным эффектом [1]. Принято считать, что в основе идиосинкразии лежат реакции, обусловленные наследственными дефектами ферментных систем [44, 45]. Однако ферменты, ответственные за развитие идиосинкразии к аминогликозидным антибиотикам неизвестны, а ее механизмы невозможно объяснить только с позиций химического взаимодействия ксенобиотика и биологической системы. К сожалению, практически все исследования посвящены именно химическим аспектам взаимодействия аминогликозидных антибиотиков и структур внутреннего уха, а термин «ототоксичность» даже не подвергается сомнениям с позиций традиционного понимания токсичности. Между тем в науке уже достаточно давно развиваются представления, по крайней мере, о трех видах взаимодействия [46]: первый вид взаимодействий состоит в передаче от одного материального тела другому некоторого количества вещества (химическое взаимодействие), второй вид взаимодействий – энергетический – заключается в передаче от одного тела другому различных видов энергии, которая может осуществляться в форме потоков вещества, излучений и различных полей, и третий – информационный – может осуществляться лишь при наличии первых

двух: вещественного и энергетического и по отношению к биологическим объектам является наименее изученным.

В последние десятилетия прошлого столетия было показано, что организм и его функционирующие системы являются источниками чрезвычайно слабых электромагнитных колебаний в широком спектре частот – от сверхдлинных до очень коротких [34, 47]. Эти колебания называют физиологическими, или гармоническими осцилляциями, они присущи как организму в целом, так и каждой клетке или органу по отдельности. Примером могут служить периодические колебательные процессы при функционировании сердца, скелетной или гладкой мускулатуры внутренних органов, мозга. При внедрении патологических факторов или появлении заболевания в организме образуются новые источники электромагнитных колебаний, так называемых патологических или дисгармонических, которые нарушают физиологическое равновесие, разрывая отлаженную систему регулирования. Было показано, что организм способен запоминать характер действия отдельных частот и продолжает затем генерировать их самостоятельно, чем можно объяснить хроническое течение заболеваний или хронические эффекты кратковременных воздействий источников слабых электромагнитных полей [47].

Мы предполагаем, что причиной избирательного повреждения (этот термин следует предпочесть термину «токсичность») ВК вестибулярной и кохлеарной систем аминогликозидными антибиотиками является резонансное (энерго-информационное) взаимодействие между волновыми процессами во внутреннем ухе и препаратом; сигналы, даже если они чрезвычайно слабы, но наделены высокоспецифической информацией (в нашем случае, молекула AgA является носителем информации) и способны «звучать в унисон» с воспринимающей системой, могут действовать в качестве регуляторов, особенно в случае, когда разрегулированная система (например, в результате генетической мутации или внешнего воздействия) находится как бы на перепутье («бифуркации» в терминах теории хаоса [48, 49]) и когда выбор двигаться в ту или другую сторону связан с минимальными усилиями на границе между порядком и хаосом.

Следовательно, можно предполагать, что энергоинформационное (биорезонансное) взаимодействие между аминогликозидным антибиотиком и ВК является первичным событием, вызывающим ответную реакцию за счет собственных энергетических ресурсов клетки с исходом в апоптотическую смерть.

Эта гипотеза разрешает практически все противоречия в современной, фармакологической химической концепции патогенеза слуховых расстройств и позволяет перейти от токсической теории поражения внутреннего уха к биорезонансной и приблизиться к

разработке эффективных методов антидотной (правомерность данного термина по отношению к методам лечения последствий действия АГА на внутреннее ухо, также может быть оспорена) терапии аминогликозидной тугоухости, основанных на принципах частотного резонанса в биологических системах. Эти принципы в последние десятилетия находят широкое и успешное применение для лечения различной патологии человека [50].

Abstract

Aminoglycosides antibiotics are used for many bacterial infections. Ototoxicity is a well known unfavorable drug reaction in some patients treated with these antibiotics when drugs toxic to the ear enter the fluid of the inner ear. There are few mechanisms are known to be potential causes of this. The author attempted to explain this phenomenon of ototoxicity mechanism of aminoglycosides from his original point of view.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лоуренс Д.Р., Бениум П.Н. Клиническая фармакология: Т. 2. — М.: Медицина, 1991. — 704 с.
2. Hinshaw H.C. Feldman W.H. Streptomycin in treatment of clinical tuberculosis: A preliminary report. Proc Mayo Clin 1945;20:313-318
3. Шантуров А.Г., Сеников М.В. Ототоксическое действие антибиотиков Иркутск, Восточно-Сибирское книжн. изд-во 1980. -168с.
4. Tran Ba Huy P. Bernard P. Schacht J. Kinetics of gentamicin uptake and release in the rat: Comparison of inner ear tissues and fluids with other organs. J Clin Invest 1986;77:1492-1500.
5. Henley, C.M. Schacht J. Pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics in blood, inner-ear fluids and tissues and their relationship to ototoxicity. Audiology 1988; 27:137-146.
6. Ohtsuki K. Ohtani I. Aikawa T. Sato Y. Anzai T, Ouchi J. Saito J. The Ototoxicity and the accumulation in the inner ear fluids of the various aminoglycoside antibiotics. Ear Res Jpn 1982;13:85-87.
7. Dulon D. Aran JM. Zajic G. Schacht J. Comparative uptake of gentamicin, netilmicin, and amikacin in the guinea pig cochlea and vestibule. Antimicrob Agents Chemother 1986;30:96-100.
8. Balogh K. Hiraide F. Ishii D. Distribution of radioactive dihydrostreptomycin in the cochlea. Ann Otol Rhinol 1970;79:641-652.
9. Von Ilberg C. Spoendlin H, Arnold W. Autoradiographic distribution of locally applied dihydrostreptomycin in the inner ear. Acta Otolaryngol 1971;71:159-165.
10. Portmann NM, Darrizet HM, Ciste C. Distribution within the cochlea of dihydrostreptomycin injected into the circulation. Arch Otolaryngol 1974;100:473-475.
11. De Groot JC, Meeuwse F, Ruizendaal WE, Veldman JE. Ultrastructural localisation of gentamicin in cochlea. Hear Res 1990; 50: 35-42.
12. Hayashida T. Nomura Y, Iwamori M, Nagai Y. Kurata T. Distribution of gentamicin by immunofluorescence in the guinea pig inner ear. Arch Otorhinolaryngol 1985;242:257-264.
13. Hiel H. Erre J. Arousseau C. Bouali R. Dulon D, Aran JM. Gentamicin uptake by cochlear hair cells precedes hearing impairment during chronic treatment. Audiology 1993;32:78-87.
14. Aran JM. Dulon D. Hiel H. Erre JP. Arousseau C. Darrouzet J. L'ototoxicité d'aminosides: résultats récents sur la captation et la clairance de la gentamicine par les cellules sensorielles du limaçon osseux. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord) 1993;114:125-128.
15. Brumett RE, Fox KE. Studies of aminoglycoside ototoxicity in animal models: В кн.: Welton A. Neu HC и др.: The Aminoglycosides. Microbiology, Clinical Use and Toxicology. New York, Marcel Dekker Inc., 419-451.
16. Henry KR, Chole RA, McGinn MD, Frush DP. Increased ototoxicity in both young and old mice. Arch Otolaryngol 1981; 107: 92-95.
17. Edwards J. Species Differences in Susceptibility to Aminoglycoside Ototoxicity; MSc thesis University College London, 1997
18. Hawkins J., Lurie M. The ototoxicity of streptomycin. Ann. Otol., Rhinol., Laryngol., 1952, 61, 3, 789-809.
19. Hawkins J., Hohwey N., Lurie M. The ototoxicity of dihydrostreptomycin and neomicin in the cat. Ann. Otol., Rhinol., Laryngol., 1953, 62, 1228.
20. Akyoshi M. Ototoxicity, In Ueda Y, ed. Aminoglycoside Tokyo: NanKohdo, 1985:123-40
21. Aran JM, Erre JP, Guilhaume A, Arousseau C. The comparative ototoxicity of gentamicin, tobramycin and dibecacin in the guinea pig. A functional and morphological cochlear and vestibular study. Acta Otolaryngol 1982; Suppl 390: 1-30.
22. Bamoto F, Barbara M, Dionisotti S. Effects of different dosing regimens on aminoglycoside ototoxicity in guinea pigs. J Drug Dev 1988; 1 Suppl 3: 97-108
23. Saito H, Ueda K, Takanami N. In vitro prediction of aminoglycoside ototoxicity. Arch Otorhinolaryngol 1986; 243: 246-9.
24. Forge A., Schacht J. Aminoglycoside antibiotics. Audiol Neurootol 2000;5:3-22
25. Brown AM, McDowell B, Forge A. Acoustic distortion products can be used to monitor the effects of chronic gentamicin treatment. Hear Res. 1989; 42: 143-156
26. Forge A. Wright A. Davies SJ. Analysis of structural changes in the stria vascularis following chronic gentamicin treatment. Hear Res 1987; 31:253-266.
27. Li L, Forge A. Cultured explants of the vestibular sensory epithelia from adult guinea pigs and effects of gentamicin: A model for examination of hair cell loss and epithelial repair mechanisms. Aud Neurosci 1995;1:111-125
28. Nakagawa T. Yamane H. Takayama M. Sunami K. Nakai Y. Apoptosis of guinea pig cochlear hair cells following aminoglycoside treatment. Eur Arch Otorhinolaryngol 1998;255:127-131.
29. Ярилин А.А. Апоптоз. Природа феномена и его роль в целостном организме. Обзор литературы. Пат. физиол. и эксп. терапия., 1998: 2 : 38-48.
30. Prezant TR, Agopian JV, Bohlan MC, Bu X, Oztas S, Qiu W-Q, Arnos KS, Cortopassi GA, Jaber L, Rotter JI, Shohat M, and Fischel-Ghodstian N. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. Nature Gen 1993;4: 289-294.
31. Fischel-Ghodstian N, Prezant TR, Bu X, Oztas S: Mitochondrial ribosomal RNA mutation in a patient with sporadic aminoglycoside ototoxicity, Am J Otolaryngol 1993;16:403-408.
32. Fischel-Ghodstian N, Prezant TR, Chaltraw W, Wendi KA, Nelson RA, Arnos KS, Falk RE Mitochondrial gene mutations: a common predisposing factor in aminoglycoside ototoxicity. Am J Otolaryngol 1997; 18:173-178.
33. Hutchin T, Haworth I, Higashi K, Fischel-Ghodstian N, Stoneking M, Saha N, Arnos C, Cortopassi G A molecular basis for human hypersensitivity to aminoglycoside antibiotics. Nucleic Acids Res 1993; 21:4174-4179.
34. Готовский Ю.В., Мхитарян К.Н. Структурная концепция заболевания и роль внешнего контура управления в его лечении. — Тезисы и доклады II Международной конференции «Теоретические и клинические аспекты биорезонансной терапии» - М.: «ИМЕДИС», 1996, с.10.
35. Li M, Tzagaloff A, Underbrink-Lyon K, Martin NC Identification of the paromomycin-resistance mutation in the 15S rRNA gene of yeast mitochondria. J Biol Chem 1982; 257:5921-5928.
36. Satoh T. Enokido Y, Kubo T. Yamada M, Hatana-ka H Oxygen toxicity induces apoptosis in neuronal cells. Cell Mol Neurobiol 1998;18:649-666.
37. Tan S. Sagara Y. Liu Y, Maher P. Schubert D. The regulation of reactive oxygen species production during programmed cell death. J Cell Biol 1998;141:1423-1432.
38. Garetz SL, Rhee DJ, Schacht J. Attenuation of gentamicin ototoxicity by glutathione in the guinea pig in vivo. Hear Res. 1994b;77:75-80
39. Lautermann J. McLaren J. Schacht J. Glutathione protection against gentamicin ototoxicity depends on nutritional status. Hear Res 1995;86:15-24.
41. Priuska EM. Schacht J. Formation of free radicals by gentamicin and iron and evidence for an iron/gentamicin complex. Biochem Pharmacol 1995;50:1749-1752.
42. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М., 1972. - 320 с.
43. Журавлев А.И. Развитие идей Б.Н.Тарусова о роли цепных процессов в биологии В кн: Биоантиоксиданты в регуляции метаболизма в норме и патологии. - М., 1982, С. 3-37.
44. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Под ред. Ю.Б.Белюсова, М.В.Леоновой. - М. Бионика, 2002. - 368 с.
45. Скакун Н.П. Клиническая фармакогенетика. - Киев, Здоров'я, - 1981. 200с.
46. Уилсон А, Уилсон М. Информация, вычислительные машины и проектирование систем. — М.: Мир, 1968. — 415 с.
47. Готовский Ю.В., Мхитарян К.Н. Нелинейный электромагнитный резонатор как модель человеческого организма и его экспериментальное обоснование с помощью биорезонансной терапии. Там же, с. 79-94.
48. Moss F. Chaos under control. Nature 1994; 370: 596
49. Schiff S.J., Jerger K., Duong D.H., Chang T., Spano M.L., Ditto W.L. Controlling chaos in the brain. Nature 1994; 370: 615.
50. Готовский Ю.В. Итоги и перспективы развития биорезонансной и мультирезонансной терапии— Тезисы и доклады III Международной конференции «Теоретические и клинические аспекты биорезонансной и мультирезонансной терапии» - М.: «ИМЕДИС», 1997, с.10.

Инсульт с точки зрения доказательной медицины

И.Д. Стулин¹, Р.С. Мусин¹, Ю.Б. Белоусов²

¹ – кафедра неврологии МГМСУ, г. Москва

² – кафедра клинической фармакологии РГМУ, г. Москва

Инсульт - это серьезный источник финансовой нагрузки на органы здравоохранения во всем мире. Программы профилактики играют ключевую роль в снижении заболеваемости и предотвращении роста заболеваемости, связанной со старением населения. Большое значение имеет эффективная, действенная и быстрая диагностика инсульта и преходящего нарушения мозгового кровообращения. Установление конкретного типа и причины инсульта требуют применения методов визуализации и традиционных клинических обследований, так как это влияет на выбор лечения. В настоящее время наблюдается быстрый прогресс в лечении острого инсульта, профилактике и лечении его многочисленных осложнений, а также профилактике рецидивов и других тяжелых острых нарушений кровообращения. Однако лечение инсульта наиболее эффективно только в том случае, когда оно осуществляется специализированными службами помощи больным инсультом, имеющими соответствующую структуру и персонал с необходимым образованием, опытом, энтузиазмом и способностями быстро реагировать на изменение потребностей больного на всех этапах развития инсульта и восстановления после него.

Заболеваемость инсультом составляет 2,5 - 3 случая на 1000 населения в год, смертность - 1 случай на 1000 населения в год. Летальность в остром периоде инсульта в России достигает 35%, увеличиваясь на 12-15% к концу первого года после перенесенного инсульта. Постинсультная инвалидизация занимает первое место среди всех причин инвалидизации и составляет 3,2 на 10 000 населения. К труду возвращается 20% лиц, перенесших инсульт, при том что одна треть заболевающих инсультом - люди трудоспособного возраста. Таким образом, в России инсульт ежегодно развивается у 400 - 450 тыс. человек, примерно 200 тыс. из них погибают. В стране проживает более 1 млн. человек, перенесших инсульт, причем 80% из них являются инвалидами.

Несмотря на то, что решающее значение в снижении смертности и инвалидизации вследствие инсульта принадлежит первичной профилактике, существенный эффект в этом отношении дает оптимизация системы помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), введение лечебных и диагностических стандартов для этих больных, включая реабилитационные мероприятия и профилактику повторных инсультов.

Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) считает, что создание современной системы помощи больным с инсультом позволит снизить летальность в течение первого месяца заболевания до уровня 20% и обеспечить независимость в повседневной жизни через 3 мес. после начала заболевания не менее 70% выживших пациентов.

Разработка и внедрение единых принципов ведения больных с ОНМК должны помочь оптимизировать диагностический подход и выбор лечебных мероприятий для обеспечения наилучшего исхода заболевания.

ВОЗ определяет **инсульт** как *быстро развивающийся клинический синдром очагового (или генерализованного - при субарахноидальном кровотечении) нарушения функций мозга, длящийся более 24 ч или приводящий к смерти при отсутствии иных явных причин этого синдрома, кроме нарушения кровоснабжения.*

Существуют три основных типа инсульта: ишемический (примерно 80%), первичное внутримозговое кровоизлияние (примерно 15%) и субарахноидальное кровоизлияние (примерно 5%) (рис. 1) [83]. В данной статье описываются первые два типа инсульта.

Преходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК) отличается от ишемического инсульта длительностью менее 24 ч – этот срок установлен произвольно), дифференциальной диагностикой (например, фокальные судороги чаще напоминают ПНМК, чем инсульт) и сложностью диагностики (диагностика ПНМК сложнее и почти целиком зависит от надежно-

го сбора анамнеза, а не от клинических признаков и результатов визуализации). Пороговый срок 24 ч полезен для целей эпидемиологических исследований, так как его можно легко использовать в разных местах и в разное время. Однако при повторном наблюдении больного через 24 часа после появления симптомов, оптимальная клиническая практика заключается в рассмотрении «мозгового приступа» (по аналогии с «сердечным приступом»), который требует экстренных медицинских мероприятий и может разрешиться (через часы, дни, недели) или не разрешиться. Предложенное недавно разделение ПНМК и инсульта на основании результатов визуализации мозга не всегда эффективно для повседневной клинической практики (или для эпидемиологических исследований), поскольку этот подход требует наличия сходных технологий и оборудования во всем мире [1]. Если эти технологии будут отличаться или изменяться со временем,

то ПНМК или инсульт в одной клинике могут отличаться от того, что считается ПНМК или инсультом в другой клинике или в другое время.

Примерно 50% ишемических инсультов и ПНМК вызываются, вероятно, атеросклеротическим тромбозом внечерепных и, реже, крупных внутричерепных артерий. Примерно 20% случаев вызываются закупоркой сосудов эмболами, имеющими внутрисердечное происхождение, а 25% являются так называемыми лакунарными инфарктами, вызванными, вероятно, закупоркой одной из мелких, глубоко расположенных прободных артерий мозга. Остальные случаи могут быть вызваны различными, значительно более редкими причинами (например, васкулитом) (рис. 1) [83]. Эти пропорции являются приблизительными, так как у одного больного (особенно у пожилых) может быть несколько причин инсульта (например, фибрилляция предсердий и стеноз сонной артерии), а в некоторых случаях причина может быть не найдена, даже после тщательного обследования. Атерому сосудов, питающих мозг (например, дуги аорты или базилярной артерии), не всегда легко визуализировать, по крайней мере, в повседневной клинической практике. Это тем более относится к популяционным эпидемиологическим исследованиям, в которых участвуют негоспитализированные больные.

Проблема инсульта в глобальном масштабе. В мировом масштабе инсульт занимает третье место среди причин смертности после ишемической болезни сердца и всех онкологических заболеваний. Две трети случаев смерти от инсульта происходят в развивающихся странах [49]. В 1990 г. инсульт также являлся причиной 3% всех случаев развития инвалидности в мире. К 2020 г. смертность от инсульта почти удвоится в основном в результате увеличения доли пожилых людей и будущих эффектов, связанных с существующей тенденцией распространения курения. Однако в ис-

следования инсульта вкладывается значительно меньше средств, чем в исследования болезней сердца или онкологических заболеваний [60].

Методология. Был произведен расширенный поиск публикаций по инульту в различных биомедицинских базах данных [2, 72, 89, 90, 91, 92].

Заболеваемость. Лишь в небольшом количестве популяционных исследований заболеваемости инсультом использовались достаточно надежные методы, позволяющие сопоставлять их результаты [11, 23, 45, 47, 68, 70, 74, 75]. Они свидетельствуют о минимальном различии этих регионов по заболеваемости инсультом, скорректированной с учетом возраста и пола [24, 70]. Хотя инсульт иногда бывает у детей и подростков, обычно он является болезнью пожилых людей. С возрастом заболеваемость постепенно увеличивается, и $\frac{3}{4}$ всех случаев первого инсульта происходят после 65-летнего возраста [24, 70].

Для надежного сравнения характера распределения типов инсульта в разных популяциях достаточно большой доле больных, участвующих в исследованиях, должна проводиться визуализация очагов поражения, причем это обследование должно проводиться достаточно рано после появления симптомов, чтобы не пропустить случаи внутричерепного кровоизлияния. В исследованиях, проведенных до настоящего времени, частота и сроки проведения визуализации были далеки от оптимальных [43]. В любом случае в тех исследованиях, где доля больных, подвергавшихся визуализации мозга, была наибольшей, распределение разных типов инсульта было сходным [23, 24, 70].

Надежные, с методологической точки зрения, исследования, в которых бы изучались тенденции изменения заболеваемости инсультом со временем, еще более немногочисленны [6, 9, 24, 25, 39, 41]. Их результаты различаются, но в целом они свидетельствуют о минимальном изменении стандартизованных показате-

Рис. 1

Примерная частота трех основных типов инсульта и основных причин ишемического инсульта, по данным популяционных исследований [83]

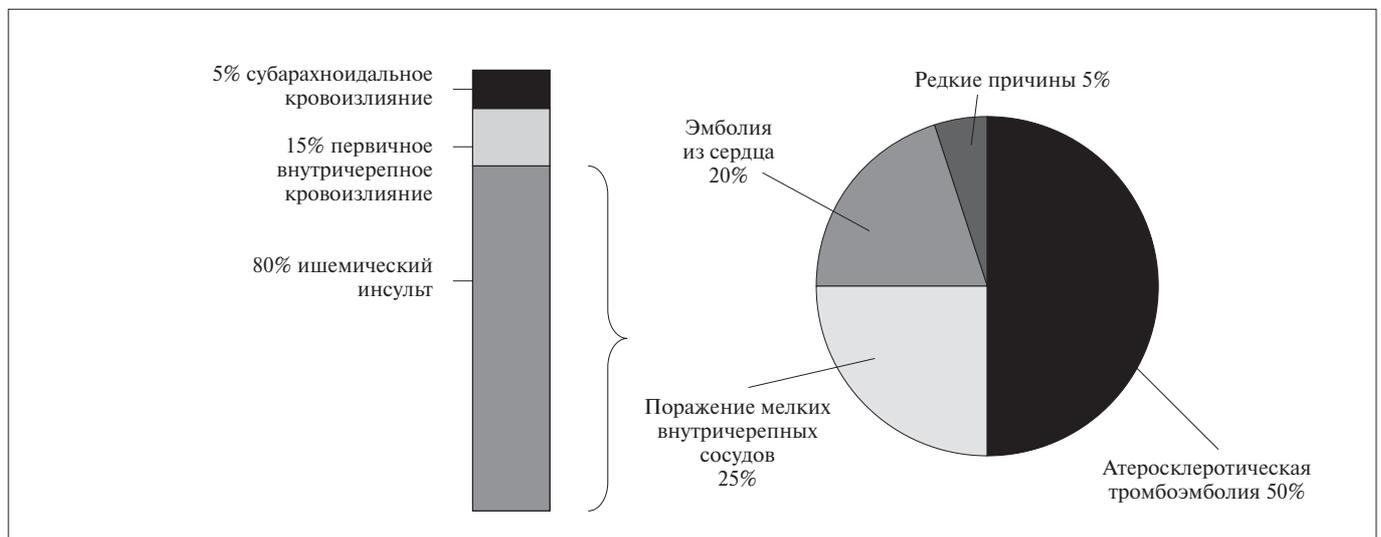
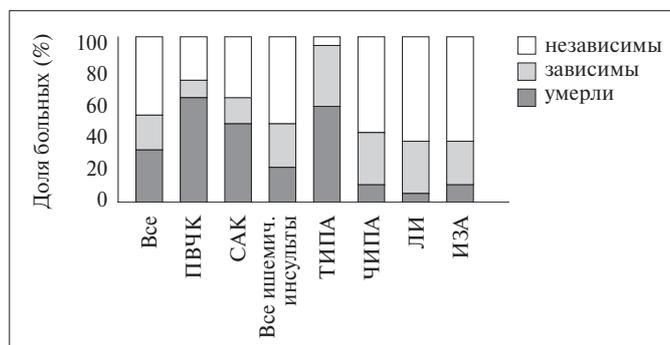


Рис. 2

Доля больных, умерших, зависящих и не зависящих от посторонней помощи через 1 год после ишемического инсульта, в зависимости от его клинического типа и причины [53]



Примечание. ПВЧК – первичное внутримозговое кровоизлияние; САК – субарахноидальное кровоизлияние; ТИПА – тотальный инфаркт в бассейне передней артерии; ЧИПА – частичный инфаркт в бассейне передней артерии; ЛИ – лакунарный инфаркт; ИЗА – инфаркт в бассейне задней артерии.

лей заболеваемости инсультом за последние 2-3 десятилетия.

Смертность. Смертность от инсульта в странах, в которых можно получить стандартные свидетельства о смерти, сильно различается. В начале 1990-х гг. она была наименьшей в Европе, США, Австралии и Японии (и с тех пор продолжала постепенно снижаться), а в Южной Америке она была в 2-3 раза выше. В Восточной Европе и странах бывшего Советского Союза смертность от инсульта была на порядок выше и продолжает увеличиваться [62]. Однако надежность данных о смертности от инсульта ограничивается точностью свидетельств о смерти и отсутствием надлежащей информации о конкретном типе инсульта. Кроме того, смертность от инсульта среди населения в целом зависит от заболеваемости инсультом и от смертности больных; цифры смертности ничего не говорят о случаях инсульта, вызвавших инвалидность, но не смерть. Поэтому любое снижение смертности от инсульта среди населения в целом может объясняться уменьшением смертности больных и, вероятно, улучшением медицинского обслуживания или снижением тяжести инсультов.

Исход заболевания. Смерть в ранние сроки после инсульта обычно бывает вызвана осложнением самого поражения мозга (например, сдавливанием тканей, повреждением жизненно важных центров). Позже наиболее вероятной причиной смерти становятся вторичные осложнения (например, эмболия легочной артерии, инфекция). Примерно 30% больных умирают в течение года после инсульта. Восстановление после инсульта происходит благодаря нескольким взаимодействующим процессам. В первые часы и дни после инсульта они включают рассасывание очагов ишемического поражения и отека мозга и устранение сопутствующих заболеваний (например, инфекции), которые

усиливают нарушение функций мозга, вызываемое инсультом. Позже потерянные функции мозга еще больше восстанавливаются благодаря «пластичности» нейронов, которые включаются в новые нейронные цепи, благодаря приобретению новых навыков путем тренировки, физиотерапии и лечебной физкультуры, а также благодаря изменению условий жизни больного. Среди больных, перенесших инсульт, почти половина остается зависимой от посторонней помощи. Однако исход болезни зависит от типа и причины инсульта (рис. 2). Надежные оценки прогноза для разных групп больных дают простые модели расчета, учитывающие возраст, доступность посторонней помощи, физическое состояние до инсульта, силу рук, способность ходить, а также способность говорить, по шкале Глазго (для определения степени тяжести комы) [16].

Факторы риска. Поскольку инсульт может иметь разные причины, спектр факторов риска для разных типов и подтипов инсульта должен быть разным. Однако в крупных проспективных исследованиях факторов риска редко делалось различие между разными типами инсульта, не говоря уже о подтипах ишемического инсульта. Наиболее распространенные факторы риска нарушений кровоснабжения – возраст, курение, наличие сахарного диабета и ожирения – в целом одинаковы для ишемического инсульта и для поражения других отделов артериального русла. Однако зависимость между артериальным давлением (АД) и риском инсульта более выражена, чем для риска развития ишемической болезни сердца [53]. Кроме того, в отличие от ишемической болезни сердца, риск инсульта в целом не зависит от концентрации холестерина в плазме крови [22, 54]. Риск инсульта повышен при наличии возможных источников эмболии в сердце (в том числе фибрилляции предсердий, порока клапанов, незаращения овального отверстия). Из них фибрилляция предсердий является самым важным источником высокого риска инсульта и наличия во многих случаях причинно-следственной связи. В отношении незаращения овального отверстия информация значительно более противоречива [48].

В последние годы наблюдается повышенный интерес к новым факторам риска нарушений кровоснабжения, в том числе инсульта. Считается, что большинство этих факторов действуют путем ускорения развития атеросклероза. К ним относятся инфекции (например, *Helicobacter pylori* и *Chlamydia pneumoniae*), некоторые факторы воспаления и реологические характеристики (например, С-реактивный белок и фибриноген плазмы крови), уровень гомоцистеина в плазме крови и различные варианты генного полиморфизма [28, 33]. В настоящее время связь этих показателей с риском развития инсульта остается неопределенной, поскольку большинство проведенных исследований были небольшими по объему, а многие имели методологические недостатки. В отношении риска развития ишемической болезни сердца имеются более крупные и надежные исследова-

ния (и их обзоры); зависимость этого риска от некоторых маркеров воспаления и реологических характеристик более убедительна [17]. Однако четкая связь с другими новыми факторами риска, в том числе генетическими, в целом еще не подтверждена [18, 19, 42]. Гипотеза Баркера о том, что нарушения кровоснабжения у взрослых происходят из-за нарушений развития плода, все сильнее опровергается при рассмотрении результатов не конкретных работ, а систематизированных обзоров всех имеющихся данных [37].

Диагностика острого инсульта: роль визуализации мозга

Клиническая диагностика до визуализации. Чем дольше не начинается лечение, тем меньше возможность достижения успеха. Острый инсульт — это состояние, требующее экстренных медицинских мероприятий, и врач должен быстро получить ответы на несколько вопросов:

- Было ли появление симптомов внезапным?
- Могут ли симптомы быть связаны с очаговым поражением мозга?
- Насколько вероятно сосудистая природа поражения?

Специалисты ставят диагноз инсульта достаточно точно только на основании клинических данных, но в условиях общеврачебной практики и учреждений экстренной медицинской помощи до 20% больных с подозрением на инсульт впоследствии получают другой диагноз [55]. Кроме того, хотя балльная система оценки клинического состояния может быть полезна [34], без визуализации невозможно надежно отличить ишемический инсульт от кровоизлияния. Независимо от метода визуализации, рентгенолог должен знать точное время появления симптомов, чтобы правильно интерпретировать изображение.

Диагностика геморрагического инсульта. Самым надежным методом выявления острого кровоизлияния в течение первой недели заболевания является компьютерная томография (КТ). Обычно достаточно провести сканирование без увеличения разрешения. После этого срока мелкие очаги кровоизлияния теряют характерный белый (рентгенологически плотный) вид, и их можно легко принять за очаги ишемии. Поэтому если больной несвоевременно обращается за медицинской помощью, что возможно при слабых симптомах, или если врач не проведет вовремя сканирование, и в результате визуализация мозга будет проведена через две и больше недель после инсульта, то, по данным КТ, кровоизлияние можно перепутать с ишемией и может быть назначено неадекватное лечение [43, 77].

Магниторезонансная томография (МРТ) может ошибочно выявлять острое кровоизлияние в первые часы после инсульта, так как до появления характерных для кровоизлияния МРТ-признаков гематому можно принять за опухоль даже при использовании срезов, исключительно чувствительных к крови. После

этого срока кровоизлияние надежно выявляется методом МРТ по характерному виду, которое изменяется по мере изменения очага кровоизлияния [8]. В частности, продукт расщепления гемоглобина — гемосидерин, который у большинства больных захватывается макрофагами, выглядит как темное (радиологически прозрачное) кольцо или пятно вокруг очага поражения. Таким образом, если больной обращается за помощью позже, чем через неделю после инсульта, и если важно знать природу инсульта (ишемия или кровоизлияние), которая влияет, например, на решение о применении антикоагулянтов, то следует провести МРТ с градиентной эхографией (T_2) [79].

Градиентная эхография также выявляет практически асимптоматические микроскопические кровоизлияния. Считается, что их наличие связано с повышенной рентгеновской плотностью белого вещества, с возрастом больного, с амилоидной ангиопатией, а также с риском кровоизлияния в будущем, но истинная клиническая значимость этих наблюдений неизвестна.

Диагностика ишемического инсульта. КТ может показать или не показать четкий очаг ишемии, но отсутствие изменений на томограмме еще не означает, что у больного нет инсульта. КТ занимает немного времени и может проводиться всем больным, независимо от их состояния. Ее значение для исключения кровоизлияния и опухоли значительно перевешивает любое недостаточное выявление ишемии. В первые часы после инсульта значительно важнее предотвратить ишемию, а не увидеть ее. Примерно в 50% случаев очаг ишемии методом КТ вообще не обнаруживается. Эта доля выше среди больных с малым инсультом (лакунарным или небольшими инфарктами коры и ствола мозга) и ниже среди больных с тяжелым инсультом (средними или крупными очагами ишемии коры мозга или мозжечка). Доля выявляемых ишемических инсультов также зависит от срока проведения КТ. В первые несколько часов видны лишь немногие очаги ишемии [78], но через 1-7 дней они становятся видны как темные, рентггенотранспарентные клиновидные образования (или круглые при лакунарном инфаркте) с эффектом масс-плюс. После этого срока примерно 20% очагов снова становятся невидимыми на несколько недель (затуманивание), а затем проявляются как размягчение мозга — сморщенное образование с плотностью спинномозговой жидкости, свидетельствующее о необратимом повреждении ткани [84].

МРТ (T_2) в целом не более эффективна, чем КТ; также наблюдается эффект затуманивания [51], и хотя обнаруживается больше «дефектов», большинство из них, по-видимому, не имеют клинического значения. Однако внедрение МРТ с коррекцией диффузии (МКД) позволило расширить возможности применения МРТ для диагностики острого инсульта. МКД может за несколько минут выявить очаг ишемии или инфаркт как область яркого свечения (сильного сигнала), которая хорошо видна. Но даже при применении МКД некоторые инфаркты увидеть не удастся. Неко-

торые обширные инфаркты иногда не визуализируются несколько дней, хотя доля необнаруживаемых инфарктов при применении МКД ниже, чем при проведении КТ. В клинической практике и в исследованиях МКД особенно полезно применять у больных со слабыми симптомами инсульта (у которых простая КТ или МРТ (T₂) вряд ли покажут очаг поражения) [76]. Этот метод также полезен для обследования больных с подозрением на рецидив инсульта (для отличия от ухудшения неврологических симптомов, вызванного сопутствующими заболеваниями) и для выявления множественных инфарктов в разных артериальных бассейнах, что свидетельствует об эмболии сердечного происхождения. Однако МРТ нельзя проводить больным с кардиостимуляторами, больным, страдающим клаустрофобией, и больным, находящимся в очень тяжелом состоянии; поэтому этот метод не столь универсален, как КТ.

Лечение острого инсульта

Эффекты лечения острого инсульта, подтвержденные в рандомизированных исследованиях, перечислены в табл. 1 [30].

Медикаментозная терапия острого ишемического инсульта. Как только КТ или МРТ позволят исключить внутричерепное кровоизлияние и если больной способен глотать, необходимо назначить аспирин (Тромбо АСС, Ланнахер) и/или клопидогрель (Плавикс, Санофи-Синтелабо). Иногда возможность провести сканирование появляется уже после того, как начинается лечение, но это, по-видимому, не влияет на результат лечения. В идеальном случае КТ следует провести сразу при обращении больного.

Аспирин назначают в нагрузочной дозе 150 мг, в дальнейшем суточная доза не имеет большого значения, и обычно бывает достаточно 100 мг/сут [13, 15, 67, 72, 73, 81]. Немедленное применение аспирина снижает риск развития раннего повторного инсульта и увеличивает вероятность выживания без инвалидности. На каждые 100 больных, получивших аспирин, сохраняется жизнь или предотвращается инвалидность примерно 1 больного. Однако, поскольку аспирин может применяться у очень большого количества больных инсультом, в масштабах общества он оказывает значительный эффект (табл. 1) [13]. Кроме того, аспирин может снижать риск развития венозной тромбоэмболии [72]. У больных, получивших тромболитин, применение аспирина следует отложить на 24 ч.

Рабочая группа исследователей антитромбоцитарных препаратов (Antiplatelet Trialists' Collaboration) рассмотрела результаты 174 исследований, в которых участвовали около 100 тыс. человек, и пришла к выводу, что длительное применение аспирина снижает на 25% риск таких острых состояний, как нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и сердечно-сосудистая смерть [88]. Аспирин рекомендуется принимать всем больным, ко-

торые могут его переносить. Улучшение переносимости аспирина при длительном его применении достигается адекватной дозировкой (50-100 мг) и защитной кишечнорастворимой оболочкой таблетки (Тромбо АСС, Ланнахер).

Дипиридамол (Курантил, Берлин-Хеми) назначают в дозе 75 мг/сут. Проведенный мета-анализ 26 исследований с участием 19 842 пациентов, среди которых было 1 399 сосудистых смертей и 3 085 фатальных или нефатальных сосудистых событий, показал, что по сравнению с контрольной группой на дипиридамоле не было оказано четкого эффекта на сосудистую смертность. На этот результат не влияли ни доза дипиридамола, ни тип сосудистого заболевания. Только в одном исследовании дипиридамол продемонстрировал уменьшение риска развития сосудистых событий. При сравнении комбинации дипиридамола с аспирином и аспирин было показано, что нет существенной разницы по сосудистой смертности, а комбинированное лечение несколько уменьшало количество сосудистых событий. Мета-анализ показал, что дипиридамол не уменьшает риск сосудистой смертности, хотя он может уменьшить риск развития последующих сосудистых событий. Однако это преимущество было обнаружено только в одном исследовании и только у пациентов, перенесших церебральную ишемию. Не существует доказательств, что применение одного дипиридамола более эффективно, чем применение одного аспирина [72].

Тиенопиридины: тиклопидин (Тиклид, Санофи-Синтелабо) и клопидогрель (Плавикс, Санофи-Синтелабо). *Тиклопидин* назначают в дозе 250 мг 2 раза в сутки. *Клопидогрель* назначают в первые 24 часа после перенесенного инсульта в нагрузочной дозе 300 мг, а затем по 75 мг/сут. Применение клопидогреля уменьшает абсолютный риск возникновения ишемического инсульта (фатального и нефатального).

Мета-анализ четырех крупных исследований, включавших 22 656 пациентов с высоким риском сосудистых осложнений, показал, что дериваты тиенопиридинов умеренно, но более эффективны, чем аспирин, в предотвращении серьезных сосудистых событий у пациентов с высоким риском их развития (и особенно у пациентов с ПНМК и ишемическим инсультом). Однако существует неопределенность относительно размера этого дополнительного преимущества. Применение тиенопиридинов связано с меньшим количеством желудочно-кишечных кровоизлияний, по сравнению с аспирином, но с большим количеством кожной сыпи и диареи. Причем риск развития кожной сыпи и диареи значительно больше при приеме тиклопидина, чем клопидогреля. Тиклопидин, но не клопидогрель, сочетается с повышенной вероятностью развития нейтропении и тромбоцитопенической пурпуры [72].

Нефракционированный гепарин, низкомолекулярные гепарины (Клексан, Авендис, Фраксипарин, Санофи-Син-

Таблица 1

Благоприятный эффект лечения инсульта в популяции, состоящей из 1 млн. человек, среди которых за 1 год может произойти 2400 случаев первого или повторного инсульта [51]

Лечение	Эффекты в исследованиях		Эффекты в популяции		Рекомендации по применению
	снижение относительного риска, %	количество предотвращенных случаев смерти или инвалидности на 1000 пролеченных больных	количество больных, которое может получить лечение, % от 2400	количество пролеченных больных, избежавших смерти и инвалидности	
Госпитализация в отделение инсультов	9	56	1 920 (80%)	107	Проводить всем
Аспирин	3	12	1 900 (80%)	23	Назначать всем при ишемическом инсульте
Тромболитики внутривенно	10	63	240 (10%)	15	Очень выборочно <3 ч; нужны дополнительные исследования

телабо, Фрагмин, Фармация) и гепариноиды снижают риск артериальной и венозной тромбоэмболии, но этот эффект нивелируется таким же повышением риска развития внутричерепного кровоизлияния. В настоящее время нет надежных данных, которые бы свидетельствовали в пользу рутинного назначения препаратов этой группы всем больным. Отсутствуют также данные о том, что при остром инсульте низкомолекулярные гепарины или гепариноиды имеют какие-либо преимущества перед нефракционированным гепарином [72].

Мета-анализ 21 исследования с острым ишемическим инсультом (общее количество – 23 427 пациентов) показал, что немедленная антикоагулянтная терапия острого ишемического инсульта не связана с краткими или долгосрочными преимуществами. Данные этого обзора не поддерживают рутинное использование любого типа антикоагулянта при остром ишемическом инсульте [72].

Мета-анализ 11 исследований (общее количество – 2 487 пациентов) показал, что нет преимуществ от длительной антикоагулянтной терапии больных с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или ПНМК, но в то же время существует значительный риск возникновения кровотечений [72].

Больным с высоким риском тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК) целесообразно назначать низкие дозы гепарина подкожно или применять лечебные компрессионные чулки [66]. Эти средства разрешены для лечения острого ишемического инсульта в некоторых странах. В РФ таких показаний к применению нет, поэтому в повседневной клинической практике для лечения инсультов они до сих пор не применялись.

Препараты, снижающие уровень фибриногена (Урокиназа), показали многообещающие результаты, но

более надежные оценки их эффекта будут получены после того, как результаты двух недавно завершённых исследований будут включены в обзор Кохрановской группы, в том числе исследование ESTAT [72].

Растворение тромба с помощью рекомбинантного тканевого активатора плазминогена – альтеплазы (Ак-тилизе, Берингер Ингельхайм) по 0,9 мг/кг внутривенно в течение 1 ч – увеличивает выживаемость без инвалидности среди тех немногих больных, которые прошли обследование и начали получать лечение в течение первых 3 ч после появления симптомов. Однако применение этого препарата сопровождается повышенным риском развития фатального внутричерепного кровотечения (у 1 из 20 больных) [66]. Клинических данных об этом очень немного, и имеющиеся рекомендации сильно различаются. Например, Королевская коллегия врачей Лондона рекомендует применять альтеплазу только в условиях рандомизированных исследований, а американские и канадские рекомендации по проведению реанимационных процедур проявляют одинаковую осторожность в этом вопросе. С другой стороны, данная схема лечения разрешена в США и нескольких Европейских странах, хотя и при соблюдении очень строгих критериев. В РФ показаний к применению альтеплазы для лечения инсульта пока нет, поэтому в повседневной клинической практике она не применяется.

Необходимы крупномасштабные исследования для получения надежных ответов на несколько вопросов:

- Какова точная длительность «временного окна», в котором преимущества перевешивают риск, – длится ли оно больше 3 ч?
- Каковы оптимальные критерии отбора больных – только обширный инсульт или все инсульты, пожилые или молодые больные?

Средства для снижения риска возникновения повторного инсульта после проходящего нарушения мозгового кровообращения или ишемического инсульта [80]

Препарат	Снижение относительного риска инсульта, %	Абсолютный риск инсульта в первые два года при отсутствии лечения, % ^а	Снижение абсолютного риска за 2 года, % ^б	Количество больных, которые должны получить лечение в течение 2 лет для предотвращения 1 случая инсульта ^в
Аспирин при синусовом ритме	20	15	3	33
Снижение систолического АД на 9 мм рт.ст.	25	15	4	25
Снижение уровня холестерина на 1,2 ммоль/л	25	15	4	25
Каротидная эндартерэктомия при стенозе >70%	40	25	15	7
Варфарин при фибрилляции предсердий	67	24	16	6

Примечание. Все значения приблизительны; ^а - примерное среднее значение; многие больные имеют более высокий риск и многие - более низкий риск. ^б - рассчитано из колонок 1 и 2. ^в - рассчитано из колонки 3. Эти средства также снижают риск острых коронарных осложнений независимо от хирургического вмешательства.

- Какой препарат выбрать, оптимальные дозы и пути введения?
- Насколько такое лечение целесообразно с точки зрения показателя «затраты/эффективность» (СЕА)?

Эти вопросы изучаются в ряде текущих исследований [61, 72].

Имеются и другие нерешенные проблемы. Например, является ли наличие визуально различимого очага ишемии на КТ противопоказанием к применению тромболитиков? Результаты некоторых исследований позволяют предположить, что больные с видимым очагом ишемии, который захватывает более трети бассейна средней мозговой артерии, не должны получать тромболитики, а в других исследованиях такие выводы не подтверждаются [27, 50]. Кроме того, хотя балльная система оценки состояния помогает выявить визуально различимый очаг ишемии, его признаки иногда бывают очень слабыми, и больному иногда может быть не назначено эффективное лечение из-за неправильной интерпретации изображения. Также остается неясным, может ли комбинация МКД и перфузионной МРТ действительно выявлять полутени очага ишемии и благодаря этому, возможно, отбирать пригодных для лечения больных с жизнеспособными клетками мозга [21].

Лишь в некоторых клинических центрах в РФ, имеющих соответствующее оборудование и персонал, технически можно проводить внутриартериальное введение тромболитиков и хирургическое удаление тромбов, но необходимы дальнейшие исследования для определения значения этих методов лечения для широкой клинической практики.

Ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa – абсиксимаб (Реопро, Эли Лилли) могут быть полезны для лечения острого ишемического инсульта [85] и инсульта, выз-

ванного проведением операций на сосудах сердца и мозга [44]. В настоящее время проводятся исследования, в которых эти препараты сравниваются с плацебо и тромболитиками [38]. Показания к рутинному применению препаратов этой группы еще не установлены.

Несмотря на большие усилия, ни один из большого количества препаратов, испытывавшихся как *нейропротекторы*, не подтвердил свою эффективность на практике и не получил разрешения на применение [61]. Для оказания первой (доклинической) помощи может быть эффективно и безопасно внутривенное введение магния; исследования в этом направлении продолжаются [7, 63].

Лечение внутричерепного кровоизлияния. У правильно отобранных больных с острым спонтанным внутричерепным кровоизлиянием может быть эффективным быстрое удаление гематомы, особенно если она расположена в мозжечке [26]. Однако критерии отбора больных и выбора типа операции в разных клинических центрах сильно различаются. В настоящее время проводятся исследования для оценки роли хирургических и других инвазивных методов лечения [38].

Внутричерепное кровоизлияние у больных, получающих антикоагулянты. Если у больного, принимающего пероральный антикоагулянт, появляется головная боль или очаговые неврологические симптомы, то ему следует немедленно провести компьютерную томографию для исключения внутричерепного кровоизлияния. При выявлении такого кровоизлияния представляется разумным срочно нейтрализовать действие антикоагулянтов (обычно путем внутривенного введения препаратов фактора свертывания), несмотря на отсутствие формальных подтверждений эффективности такого подхода. Следует учитывать, что такое вмешательство может быть опасным, и выбор способа нейтрализации

антикоагулянтов зависит от нескольких факторов. Нейтрализацию следует проводить только под руководством опытного гематолога [67].

Вторичная профилактика инсульта (и других тяжелых острых сосудистых осложнений). Больные, пережившие инсульт или преходящее нарушение мозгового кровообращения (ПНМК), часто бывают обеспокоены возможностью повторения приступа и спрашивают о том,

что нужно делать. Риск заключается не только в возможности развития рецидива инсульта, но и инфаркта миокарда или внезапной остановки сердца. Появляется новая информация, которой достаточно для изменения принятой клинической практики вторичной профилактики ишемического инсульта и ПНМК (табл. 2). Сейчас врачи могут предложить гораздо больше, чем просто антитромбоцитарные препараты и ка-

Таблица 3

Нарушения физиологических функций и показателей, вызываемые острым инсультом, его профилактикой и лечением

Проблема	Оценка частоты	Значимость	Меры профилактики	Лечение	Возможные побочные эффекты лечения	Данные для сопоставления риска и выгоды
Высокая температура	Часто, особенно в первые несколько дней	Сопровождается плохим прогнозом, но может отражать другие осложнения	Обычные жаропонижающие препараты; интенсивное охлаждение	Обдув вентилятором, жаропонижающие препараты; лечение причины	Профилактика может задержать выявление основной причины; интенсивное охлаждение может иметь много неблагоприятных последствий	В некоторых небольших РКИ обнаружена более низкая температура при регулярном применении жаропонижающих препаратов; ^a интенсивное охлаждение при инсульте изучено недостаточно ^b
Низкое насыщение артериальной крови кислородом	Часто при тяжелом инсульте и у больных с заболеваниями сердца/легких	Вполне может усиливать ишемию мозга	Профилактика заболеваний сердца/легких	Подача кислорода	Свободные радикалы кислорода могут быть опасны	В одном квазирандомизированном исследовании не выявлено преимуществ регулярного применения кислорода [56]
Низкое АД	Нечасто, но может отражать обезвоживание (часто), желудочно-кишечное (3%) или другое кровотечение, сердечную недостаточность или эффект лекарств	Может усиливать ишемию мозга	Профилактика причин	Лечение причины	Может привести к перегрузке жидкостью	Исследований нет
Высокое АД	Очень часто, но у большинства больных спонтанно нормализуется в первую неделю	Может отражать имеющуюся гипертонию или реакцию на острый инсульт; может усиливать отек мозга или кровотечение; может повышать риск рецидива	—	Снижение АД	НЛР; может усиливать ишемию мозга	Действующие рекомендации предлагают избегать снижения АД в острой фазе, но РКИ еще не закончены ^b
Высокий уровень глюкозы в крови	Уровень глюкозы в плазме крови >6,7 ммоль/л отмечен у 20-43% госпитализированных больных	Сопровождается плохим прогнозом, но может отражать наличие сопутствующего сахарного диабета или тяжелый инсульт	Многие клиники избегают инфузий декстрозы в первые несколько дней	Титрование дозы инсулина, инфузия глюкозы, калия, инсулина	Гипогликемия, усиливающая нарушение функций мозга	Крупное РКИ, в котором изучается эффект инфузии глюкозы, калия и инсулина в первые 24 ч, еще не закончено [56]

Примечание. НЛР - неблагоприятные лекарственные реакции; РКИ - рандомизированные клинические исследования; ^a - имеется протокол обзора Кохрановской группы; ^b - имеется обзор Кохрановской группы [72].

Нарушения физиологических функций и неврологические осложнения, вызываемые острым инсультом, его профилактикой и лечением

Проблема	Оценка частоты	Значимость	Меры профилактики	Лечение	Возможные побочные эффекты лечения	Данные для сопоставления риска и выгоды
Повышение внутричерепного давления	После сильного инсульта обычно бывает угнетение сознания; в большинстве случаев это отражает повышение внутричерепного давления	Самая частая причина смерти в первую неделю	Поднятие головной части кровати, предотвращение перегрузки жидкостью	Препараты для снятия отеков; вентиляция; декомпрессия	НЛР; увеличение разницы давления между отделами мозга; осложнения вентиляции и операций	Обзор недостаточного количества исследований глицерина ^б , маннитола ^б и других препаратов для снятия отеков; РКИ вентиляции и декомпрессионных операций еще не закончены ^а
Нарушение дыхания во сне	Обнаружено у 2/3 госпитализированных больных [4]	Значение неясно	Избегать седативных препаратов; избегать сна в положении на спине	Постоянное положительное давление в дыхательных путях	Плохо переносится; требует больших ресурсов	Небольшие РКИ с участием больных в стадии реабилитации, надежных подтверждений преимуществ нет
Дисфагия	Почти у половины госпитализированных больных	Мешает приему воды и пищи перорально; повышает риск инфекции органов дыхания	Обычный скрининг дисфагии с помощью тестов на месте; для непрошедших скрининг-обследование и речевая терапия	Ничего не принимать перорально; введение жидкостей и кормление парентерально или через желудочный зонд; физические упражнения или протезы	Обезвоживание и плохая гигиена полости рта; инфекция внутривенной канюли; аспирация содержимого желудка; осложнения введения зонда	Оптимальные схемы питания через зонд еще испытываются [80] ^б Биопротезы и лекарства недостаточно изучены ^а
Эпилептические судороги	В первые 1-2 нед судороги наблюдаются примерно у 5% больных, чаще всего в первые 24 ч [10]	Важная причина ухудшения неврологического состояния после инсульта	Профилактика антиконвульсантами широко не применялась и не оценивалась	Антиконвульсанты, но неизвестно какие из них лучше и когда начинать их применение после первой судороги	НЛР	Специально при инсульте не изучалась ^а
Спастичность и судороги мышц	Частота зависит от профилактических мер и от срока обследования	Ограничивает функции, может быть болезненно, в тяжелых случаях нарушает уход за кожей и приводит к пролежням	Устранение факторов, повышающих тонус (например, боль, тревога)	Физиотерапия; наложение шин; препараты, влияющие на тонус мышц; ботулинический токсин; денервация	НЛР	Биопротезы еще изучаются ^а
Повышенная эмоциональность (патологический плач, эмоциональное возбуждение)	Наблюдается примерно у 1 из 6 больных; у большинства со временем угасает	Может мешать лечению, нарушать общение и приводить к социальной изоляции	—	Антидепрессанты; когнитивная поведенческая терапия	НЛР	РКИ показали благоприятный эффект ботулинического токсина у некоторых больных ^а РКИ антидепрессантов позволяют предположить наличие эффекта ^а

Примечание. НЛР - неблагоприятные лекарственные реакции; РКИ - рандомизированные клинические исследования; ^а - имеется протокол обзора Кохрановской группы; ^б - имеется обзор Кохрановской группы [72].

ротидную эндартерэктомию. Несколько меньше известно о возможности снижения долгосрочного риска возникновения рецидива после внутрочерепного кровотечения, если не считать снижения артериального давления (АД).

В чем заключается риск после развития ишемического инсульта и преходящего нарушения мозгового кровообращения? Упомянутые цифры частоты повторного инсульта – 5% в год (в первый год – до 10%), частоты инфаркта миокарда – 3% в год, суммарной частоты инсульта, инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин – 7% в год [82]. Но эти цифры получены в ранних исследованиях, в которых больных по разным причинам не наблюдали в течение всего срока после нарушения мозгового кровообращения, и самые ранние осложнения пропускались. Теперь стало известно, что, например у 10% больных, госпитализируемых по скорой медицинской помощи с ПНМК, в течение 90 дней развивается инсульт даже при назначении стандартной терапии [40]. Повторный анализ результатов Проекта исследования инсульта в округе Оксфордшир (Oxfordshire Community Stroke Project) показал, что риск инсульта в первые 90 дней может достигать 12% [80]. Стало очевидно, что для достижения максимального эффекта необходимо провести обследование и начать лечение как можно скорее.

Применение антитромбоцитарных препаратов после ишемического инсульта и ПНМК. Применение аспирина (самый недорогой кишечнорастворимый аспирин в РФ – Тромбо АСС, *Ланнахер*) снижает относительный риск тяжелых острых сосудистых осложнений: инсульта – примерно на 20%, инфаркта – на 25, а суммарно инсульта, инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин – примерно на 20%. Наиболее эффективной дозой является доза 75-150 мг/сут. О применении меньших доз данных недостаточно, а увеличение дозы не усиливает эффекта, но вызывает больше неблагоприятных явлений [3].

Существуют ли какие-либо лучшие антитромбоцитарные препараты?

Добавление к аспирину дипиридамола (Курантил, *Берлин-Хеми*) может еще больше снижать риск инсульта (но не риск инфаркта миокарда), и в настоящее время проводятся дополнительные исследования этой комбинации [3]. Иногда при развитии у больного острого ишемического нарушения мозгового кровообращения на фоне приема аспирина («неэффективность аспирина» или лучше – «обострение на фоне приема аспирина»), к аспирину добавляют дипиридамол, но такой подход не имеет строгого клинического подтверждения.

Клопидогрель (Плавикс, *Санофи-Синтеллабо*) может быть несколько более эффективен, чем один аспирин [31]. При нестабильной стенокардии комбинация Плавикса с аспирином более эффективна, чем один аспирин [71], и экономически более целесообразна [87]. В настоящее время эта комбинация испытывается при ишемическом инсульте.

Пероральные антикоагулянты (Варфарин *Никомед*, *Никомед*). У больных с ишемическим инсультом или ПНМК, имеющих синусовый ритм, длительное применение антикоагулянтов не имеет достоверных преимуществ перед аспирином [29, 72]. Однако у больных с фибрилляцией предсердий эти препараты снижают риск инсульта по сравнению с контролем примерно на 2/3 и определенно превосходят по эффективности один аспирин [32]. Больные с ПНМК или малым ишемическим инсультом могут начать принимать пероральные антикоагулянты примерно через сутки после появления симптомов, но у больных с более обширным инсультом прием этих препаратов следует отложить на 1-2 нед. Целью лечения является достижение международного нормализованного отношения (МНО) 2,5 (диапазон 2,0-3,0) [65]. У больных с фибрилляцией предсердий, которые по каким-либо причинам не могут принимать антикоагулянты, благоприятный эффект может дать аспирин [3].

Артериальное давление. Уже давно известно, что снижение АД уменьшает риск развития первого инсульта [14]. Недавно проведенное исследование PROGRESS показало, что то же относится и к вторичной профилактике инсульта (как ишемического, так и геморрагического), несмотря на теоретическую возможность развития инсульта при чрезмерном снижении АД [52]. Ранее выполненные исследования были недостаточно крупными, или их результаты могли рассматриваться только как предварительные [69]. Снижение систолического/диастолического АД на 9/4 мм рт.ст. сопровождается уменьшением относительного риска развития инсульта примерно на четверть независимо от исходного АД, хотя без лечения относительный риск развития инсульта при более высоком давлении крови повышен. Таким образом, у больных с исходно повышенным давлением крови уменьшение абсолютного риска инсульта при снижении давления выражено сильнее, и соответственно для предотвращения 1 случая инсульта требуется провести лечение меньшего количества больных. В исследовании PROGRESS испытывался препарат периндоприл (Престариум, *Сервье*) и его комбинация с индапамидом (Арифон, *Сервье*) (комбинация периндоприла и идапамида – Нолипрел, *Сервье*), а обнаруженное снижение риска развития инсульта соответствовало тому, что ожидалось, исходя из результатов эпидемиологических исследований. Другими словами, не было обнаружено никакого дополнительного эффекта препаратов, помимо эффекта, обусловленного снижением АД. Аналогичные препараты этой группы, вызывающие такое же снижение АД, вероятно, будут так же влиять на риск инсульта, хотя возможность экстраполяции этих данных на β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов и другие группы препаратов не столь ясна. Понятно, что при снижении АД у конкретных больных, особенно у больных с поражением сонных артерий, необходимо учитывать возможные неблагоприятные лекарственные реакции, но в целом чем ниже АД, тем лучше. При от-

Таблица 5

Нарушения физиологических функций и общие осложнения, вызываемые острым инсультом, его профилактикой и лечением

Проблема	Оценка частоты	Значимость	Меры профилактики	Лечение	Возможные побочные эффекты лечения	Данные для сопоставления риска и выгоды
Инфекции мочевыводящих путей	В первые 1-2 мес. наблюдаются примерно у 1 из 4 госпитализированных больных	Часто ухудшают состояние больного и снижают его функциональные способности	Поддержание водного баланса и избежание ненужной катетеризации	Антибиотики	НЛР антибиотиков; инфекции внутривенной канюли	Профилактика антибиотикомии недостаточно изучена; РКИ антибиотиков, по-видимому, не нужны РКИ нет
Инфекции органов грудной клетки	В первый месяц наблюдаются примерно у 1 из 5 госпитализированных больных	Усиливают гипоксемию и ухудшают функциональные возможности; трудно отличить от эмболии легочной артерии; обычное терминальное состояние	Ранняя мобилизация; физиотерапия на область груди; предотвращение аспирации	Соответствующие антибиотики; физиотерапия на область груди; кислород	НЛР антибиотиков	РКИ нет
Недостаточное питание	Наблюдается примерно у 1 из 5 больных и может усиливаться при госпитализации, особенно при затруднении глотания	Независимо сопровождается плохим прогнозом	Подбор питательных пероральных питательных смесей	Дополнительное пероральное питание или кормление через желудочный зонд	Увеличение массы тела, ухудшение контроля уровня глюкозы в крови; уменьшение потребления пищи; осложнения при питании через зонд	Рутинное дополнительное пероральное питание изучается в исследовании FOOD[98] ^a
Нарушение электролитного баланса	Нарушения уровня натрия и калия наблюдаются часто из-за обезвоживания, неправильного введения жидкостей, диуретиков и антидиуретического гормона	Может иметь неврологические последствия (спутанность сознания, судороги), которые усиливают нарушения, вызванные инсультом	Обеспечить поступление жидкости и регулярно контролировать биохимию крови	Нормализовать водный баланс	Аспирация жидкостей, вводимых перорально или через желудочный зонд; локальные инфекции после установки внутривенного катетера или канюли	Небольшие РКИ, в которых сравнивались пути введения жидкостей; некоторые значительные могут иметь РКИ разбавления крови ^a
ТГВ и ТЭЛА	ТГВ, вызываемый с помощью меченного изотопом фибриногена, обнаруживается примерно у половины больных с гемиплегией, но клинически выраженный ТГВ наблюдается у <5% больных. ТЭЛА диагностируется редко, но часто обнаруживается при вскрытии	ТГВ может вызывать боль и лихорадку, но его основное значение как источника ТЭЛА; ТЭЛА может вызывать гипоксемию и гипотонию и, следовательно, ишемию мозга, и является довольно частой причиной смерти	Ранняя мобилизация; достаточное поступление жидкости; малые дозы гепарина или НМГ; антитромбоцитарные препараты; лечебные компрессионные чулки; прерывистая внешняя компрессия	Антикоагулянты при подтвержденной венозной тромбоземболии, но у больных с геморагическим инсультом соотношение риск-выгода не ясно	Даже профилактическое лечение может вызывать проблемы; падения из-за ранней мобилизации; кровотечения в мозгу; вызванные антитромбоцитарными препаратами; ишемическое повреждение кожи, вызванное компрессионными чулками	Разбавление крови сопровождается снижением частоты ТГВ; ^a РКИ позволяют предположить, что выгоды применения гепарина нижеприведены риском кровотечения; применение аспирина снижает частоту ТЭЛА; ^a лечебные компрессионные чулки сейчас испытываются в исследовании CLOTS; ^a о прерывистой внешней компрессии данных очень мало ^a

Примечание. НЛР - неблагоприятные лекарственные реакции; РКИ - рандомизированные клинические исследования; ТГВ - тромбоз глубоких вен; ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии; ^a - имеется обзор Кохрановской группы [70].

Нарушения физиологических функций и общие осложнения, вызываемые острым инсультом, его профилактикой и лечением

Проблема	Оценка частоты	Значимость	Меры профилактики	Лечение	Возможные побочные эффекты лечения	Данные для сопоставления риска и выгоды
Недержание мочи и кала	Наблюдается примерно у половины госпитализированных больных; у большинства имеет многофакторную природу	Унижает большого и может вызывать трещины кожи	Избегать усиливающих факторов, например, диуретиков, слабительных	По возможности лече-ние причины; трени-ровка мочевого пузыря; ^б устройства для опорож-нения (судно, катетер)	—	Имеются небольшие РКИ, но результаты неопределенные ^б
Пролежни	Частота зависит от качества ухода; в целом меньше 3%	Боль, депрессия, могут вызвать смерть	Принятие удобного по-ложения, регулярное пе-реворачивание, ортопе-дические матрацы и по-душки, не создающие давления	Снятие давления и бо-ли, лечение инфекции, обеспечение питания и поступления воды; по-вязки; очистка ран; фи-зические процедуры (например, ультразвук); пищевые добавки (например, витамин С)	НЛР антибиотиков; лежачее положение может вызвать проблемы с дыха-нием	В небольших РКИ показана эффективность снижения компрессии; ^б другие спосо-бы лечения не достаточно изучены
Падения и пере-ломы	Падения зарегистрирова-ны примерно у трети гос-питализированных боль-ных; менее 5% случаев приводят к переломам	Потеря функции из-за повреждения мягких тканей и костей, боль и снижение уверенности в себе	Тщательное наблюдение; избегать провоцирую-щих факторов; набел-ленные защитные щит-ки; лекарства против ос-теопороза	—	Ограничение независимой подвижности может замед-лить восстановление	РКИ показали эффектив-ность программ профилак-тики падений и набелренных защитных щитков у пожи-лых; ^б лекарства специально при инсульте не изучались ^б
Боль в плече	Часто, но, вероятно, за-висит от мер профилак-тики	Ограничивает функцию и ухудшает настроение	Избегать растяжения пу-тем осторожной работы рукой и принятия удоб-ного положения	Физиотерапия; подде-ржка; анальгетики; ло-кальные инъекции сте-роидов	Боль, вызванная физиоте-рапией; неудобное положе-ние при использовании поддерживающих уст-ройств; НЛР	Надежных результатов РКИ нет ^б
Сниженное наст-роение - «постин-сульная депрес-сия» и негативное отношение	Очень часто и постоян-но; трудно оценить у больных с нарушением общения	Сопровождается плохим прогнозом	Поддержание положи-тельного отношения среди персонала	Антидепрессанты; ког-нитивная поведенческая терапия	НЛР; улучшенные возмож-ности	Небольшие РКИ лекарств показали благоприятное влия-ние на настроение; ^а когни-тивная поведенческая тера-пия не достаточно изучена

Примечание. НЛР - неблагоприятные лекарственные реакции; РКИ - рандомизированные клинические исследования; ^а - имеется протокол обзора Кохрановской группы; ^б - имеется обзор Кохрановской группы [72].

сутствии непереносимых неблагоприятных лекарственных реакций давление можно снизить, вероятно, до 130/70 мм рт. ст. Снижение АД можно начинать после окончания острой фазы инсульта, вероятно, через 1–2 нед. после появления симптомов, и следует начинать постепенно. В настоящее время проводятся исследования эффектов снижения АД на ранних сроках после развития инсульта.

Холестерин. Хотя повышенная концентрация холестерина, по-видимому, не сопровождается повышенным риском инсульта, снижение этой концентрации определенно уменьшает этот риск [35]. Уменьшение концентрации холестерина на 20% снижает, примерно, на четверть суммарный риск развития инсульта, инфаркта миокарда и потребности в операциях на сосудах. Уровень холестерина можно контролировать с помощью статинов. Например, симвастатин хорошо переносится в дозе 40 мг/сут при отсутствии у больных острых заболеваний печени или мышц. Снижение относительного риска практически не зависит от исходного уровня холестерина, если он выше 3,5 ммоль/л.

Каротидная эндартерэктомия. Риск инсульта на той же стороне мозга, на которой имеется симптоматический стеноз сонной артерии, тем выше, чем более выражен стеноз. При прогрессировании стеноза артерия дистальнее участка поражения спадается, и риск инсульта максимален при появлении симптомов стеноза. Учитывая, что риск инсульта при проведении хирургических операций не превышает приблизительно 7%, каротидная эндартерэктомия является оправданным (хотя и дорогостоящим) способом лечения больных со стенозом >70% просвета артерии (по данным американского исследования NASCET – North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) или >80% (по данным европейского исследования). Однако больные должны мириться с некоторым риском самой операции ради долгосрочного благоприятного эффекта почти полного устранения высокого риска ипсилатерального ишемического инсульта [57].

Принятая в настоящее время стандартная практика заключается в проведении внутрисосудистой ангиограммы сонной артерии для оценки степени стеноза. Однако задержка лечения, связанная с ожиданием госпитализации, риск проведения ангиографии у пожилых людей (основной группы больных, имеющих симптоматические заболевания сосудов) и значительное развитие неинвазивных методов визуализации сосудов привели к тому, что многие клинические центры прибегают к альтернативным стратегиям. Поскольку все исследования эффективности хирургического лечения основывались на внутрисосудистой ангиографической оценке стеноза сонной артерии, любой метод, используемый вместо этого, должен быть аккуратно сопоставлен с внутрисосудистой ангиографией. В противном случае больным может быть отказано в проведении эндартерэктомии, даже если она им необходима, либо будет проведена ненужная операция.

Цветная ультразвуковая доплерография (УЗДГ) в опытных руках и на современном оборудовании является быстрым, практичным, недорогим и надежным способом выявления поражений сонной, позвоночной и подключичной артерий [86]. Имеющиеся немногочисленные данные [58] позволяют предположить, что по сравнению с «золотым стандартом» – катетерной ангиографией – МРТ-ангиография имеет тенденцию к преувеличению степени стеноза, КТ-ангиография имеет тенденцию к недооценке, а цветная УЗДГ занимает золотую середину. Поэтому разумной стратегией представляется начальное проведение УЗДГ, а затем, при подозрении на сильный стеноз, подтверждение его другими неинвазивными методами (МРТ- или КТ-ангиографией или повторным УЗДГ), выполняемыми другим врачом. При расхождении результатов следует провести обследование с использованием третьего неинвазивного метода, и обычно это позволяет точно определить степень стеноза. Кроме того, любое небольшое снижение точности анализа при применении неинвазивных методов значительно перевешивается риском осложнений при проведении внутрисосудистой ангиографии артерий.

Решение о проведении хирургической операции зависит не только от степени стеноза артерии, но и от баланса других факторов, определяющих риск для больного при проведении операции и при отсутствии хирургического лечения [59]. Еще следует выяснить, не будут ли ангиопластика и шунтирование столь же эффективны и надежны, как эндартерэктомия [12], и в настоящее время проводятся соответствующие исследования [38].

Гормональная терапия. Сейчас имеются достаточно надежные результаты рандомизированных исследований, которые свидетельствуют о том, что проведение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин в менопаузе, независимо от наличия у них в анамнезе заболеваний сосудов, повышает риск развития инсульта и венозной тромбоэмболии и может повышать риск появления инфаркта миокарда [5]. У женщин, уже перенесших инсульт или ПНМК, долгосрочный абсолютный риск при проведении ЗГТ обычно превышает возможное благоприятное действие. Поэтому у большинства женщин, имеющих в анамнезе нарушения мозгового кровообращения, следует избегать проведения ЗГТ, если только это не продиктовано серьезными причинами.

Образ жизни. Несомненная эффективность медикаментозного и хирургического лечения не должна отодвигать на задний план изменение образа жизни, которое дает дополнительный положительный эффект, причем более приятным и недорогим способом, хотя и требующим некоторых усилий больного. В настоящее время нет результатов рандомизированных исследований (которые очень трудно получить), которые бы подтверждали, что прекращение курения, снижение массы тела, регулярные физические упражнения, снижение потребления алкоголя и оптимизация диеты

(уменьшение потребления соли и насыщенных жирных кислот) снижают риск заболеваний сосудов, но, скорее всего, все эти меры являются действенными.

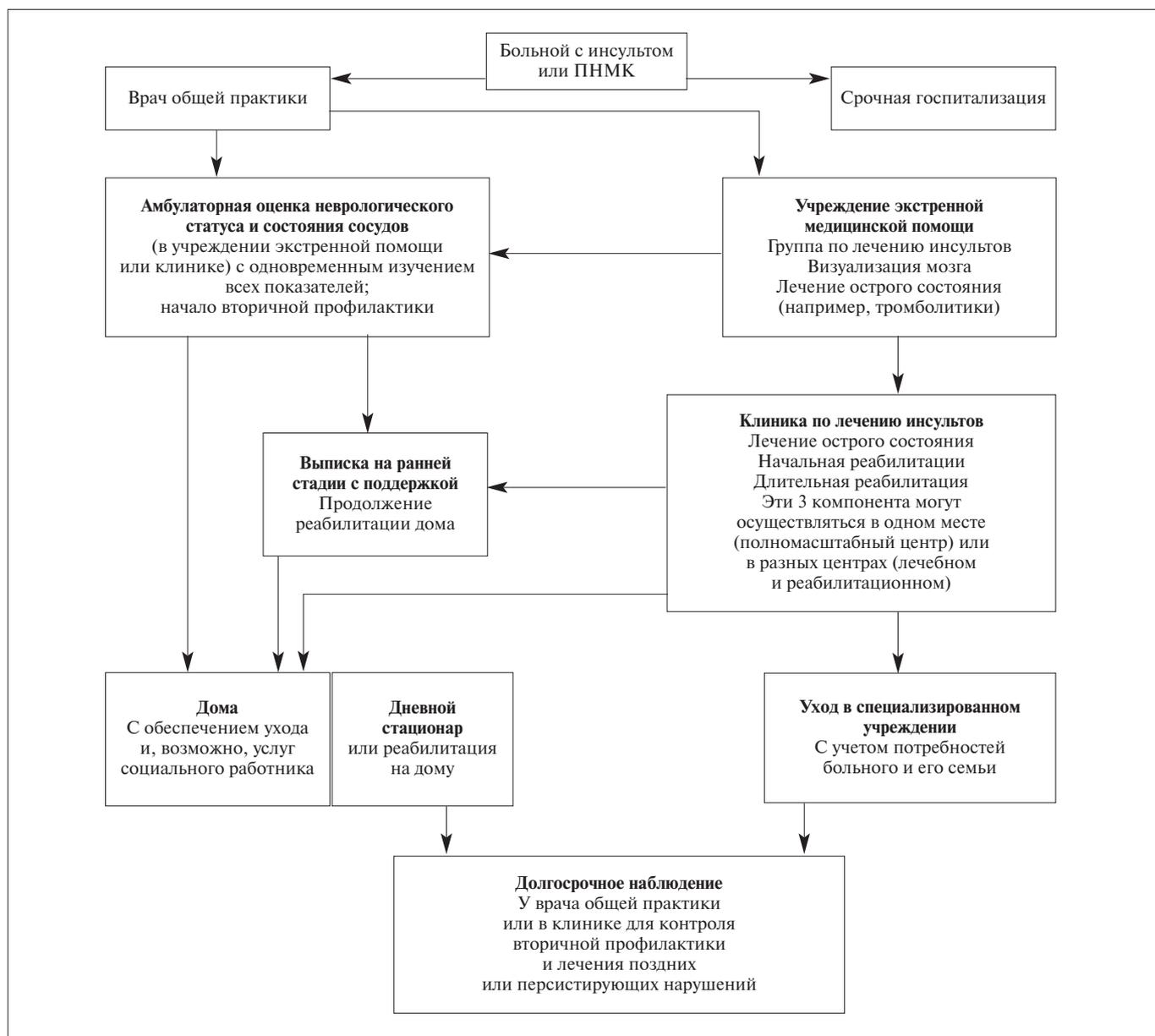
Прием лекарств. Ранее ничем не болевший человек, перенесший малый ишемический инсульт или ПНМК, вероятно, будет шокирован, когда ему предложат принимать сразу три лекарства (аспирин, симвастатин и индапамид), а может, даже сразу 5 (плюс периндоприл и клопидогрель) в течение всей оставшейся жизни, а еще предложат провести операцию на сонной артерии. Врач должен предлагать все средства лечения тактично, зная все большие и малые риски и преимущества лечения, и быстро – в день обращения больного или максимум в течение недели после этого из-за высокого риска раннего повторения инсульта. Возможно, препараты

следует назначать не все сразу, а по очереди, чтобы правильно определить причину ранних неблагоприятных лекарственных реакций.

Интегрированный подход к удовлетворению потребностей больного. Службы помощи больным инсультом должны включать как подразделения для лечения острых состояний, так и подразделения реабилитации. Важной задачей является достижение максимального восстановления больного и максимальное снижение риска осложнений и рецидивов с помощью медикаментозных, хирургических и физических методов лечения. Тактика лечения в разных клиниках сильно различается, что, вероятно, объясняется слишком небольшим числом методов лечения, достаточно хорошо изученных в рандомизированных контролируемых исследова-

Рис. 4

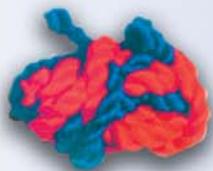
Компоненты полномасштабной службы помощи больным инсультом



ТРОМБО АСС®

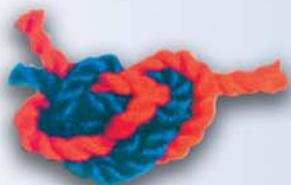
АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА 50/100 мг

Против инфаркта и инсульта!



Тромбо АСС всем:

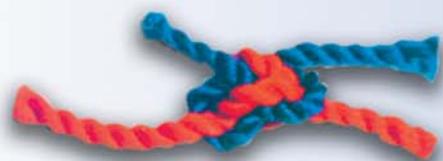
- у кого болит сердце
- у кого атеросклероз
- кто перенес инфаркт или инсульт
- кому за сорок...



Тромбо АСС

имеет

специально разработанную
кардиологическую дозировку



Таблетка

Тромбо АСС

покрыта

кишечнорастворимой
оболочкой и не повреждает
слизистую желудка



Тромбо АСС

доступен

каждому



Per. № П 013722/01-2002

LANNACHER

Российская Федерация, 103045 Москва, Б. Сухаревская пл., 16/18, 3 под., 9 эт.
Тел.: (095) или (501) 797 26 90, (905) или (501) 797 26 91,
факс (095) или (501) 797 026 92

дованиях. Идея заключается в том, чтобы определить наилучшее лечение и обеспечить, чтобы его получали все подходящие для этого больные.

Специализированные клиники для ведения инсультов. Больного с острым инсультом, ПНМК или каким-либо заболеванием, напоминающим эти состояния, нужно немедленно доставить в специализированную клинику помощи больным инсультом, которая должна обеспечить интегрированный подход к удовлетворению возникающих у больного потребностей (рис. 4) [72]. В зависимости от состояния больного это может включать: быстрое и точное установление клинического и радиологического диагноза; немедленное медикаментозное (или хирургическое) лечение; общий уход для снижения риска осложнений и лечения сопутствующих заболеваний; подробное обследование специалистами разного профиля (врач, физиотерапевт, логопед); реабилитация, в ходе которой больной и специалисты согласовывают кратко- и долгосрочные цели восстановления функций; лечение для снижения риска рецидива острых нарушений кровоснабжения.

Идея предоставления полномасштабной помощи больным инсультом в одном месте представляется привлекательной, хотя точная структура такой службы может зависеть от местных условий, политики, финансирования, а также желаний больных и врачей. Например, объем помощи больным инсультом в амбулаторных условиях, в клинике или реабилитационном центре будет сильно зависеть от возможностей конкретной системы здравоохранения, а также от состояния функций больного (рис. 3).

Больные со слабыми или преходящими симптомами, могут получать лечение в учреждениях экстренной медицинской помощи, где их проконсультируют специалисты, возможность визуализации мозга и сосудов и другие обследования. В качестве альтернативы эти услуги могут предоставляться вне очереди амбулаторно, хотя некоторая задержка между появлением симптомов, диагностикой и началом лечения неизбежны. Существует баланс между предоставлением равных услуг всем, кто в них нуждается, и риском развития у больного осложнений, которых можно было бы избежать при своевременном обследовании.

Клиническое лечение должно осуществляться в клиниках по лечению инсультов, имеющих опытных специалистов, которые могут координировать все компоненты лечения. Систематизированные обзоры (мета-анализы) результатов рандомизированных исследований дают надежные подтверждения того, что такой подход снижает смертность и улучшает восстановление функций [72]. Более того, широкое распространение клиник по лечению инсультов позволяет предотвратить большее число случаев смерти и инвалидности, чем применение тромболитиков (табл. 1). Но если рассматривается вопрос о применении тромболитиков, то это потребует образования населения и обучения семейных врачей, парамедиков, хорошо организованной системы быстрой госпитализации в клинику при подозрении на

острый инсульт, эффективно работающей группы специалистов по лечению инсульта (которая будет вести больного после его доставки в клинику), оборудования для визуализации и ухода за больными для решения проблем в течение минут [61].

Исчерпывающие характеристики клиник по лечению инсультов, обеспечивающие их эффективную работу, не ясны [46]. В клиниках по лечению инсультов, включенных в систематизированные обзоры, тромболитики или другие медикаменты не использовались регулярно и не проводился активный контроль физиологических показателей. Список возможных постинсультных нарушений физиологических показателей, неврологических и общих осложнений, которые необходимо ожидать, предотвращать, выявлять и эффективно лечить, представлен в табл. 3, 4 и 5 [4, 10, 36, 56, 64, 72, 80]. Неспособность справиться с этими поздними последствиями инсульта может свести на нет любые благоприятные эффекты медикаментозной терапии острого состояния.

Контроль и лечение нарушенных физиологических показателей. Во многих исследованиях показана связь между нарушением физиологических параметров (например, температуры тела, уровня глюкозы крови) вскоре после инсульта и неблагоприятным прогнозом заболевания. Если эти нарушения обнаруживаются постоянно и являются независимыми прогностическими факторами (т.е. связь с исходом заболевания не объясняется зависимостью от других прогностических факторов, например возраста или тяжести инсульта), то вероятность причинно-следственной связи возрастает. Такие наблюдения привели некоторых авторов к внедрению методов лечения, направленных на нормализацию нарушенных физиологических показателей (табл. 3, 4 и 5). Врачи часто проявляют меньше изобретательности при рассмотрении возможного с биологической точки зрения вреда от такого вмешательства, чем при поиске обоснований благоприятного эффекта. Если методы лечения могут вызвать неблагоприятные эффекты или стоят очень дорого, то они, вероятно, должны быть изучены в рандомизированных исследованиях для оценки соотношения риск-польза. Таких исследований было проведено немного, хотя некоторые еще продолжаются. Иногда нарушение показателя просто означает, что у больного появилось осложнение, например повышение температуры в результате инфекции или венозной тромбоэмболии. Поэтому лечение, направленное только на нормализацию показателей, может быть не очень эффективно, если не выявлена и не устранена причина их нарушения.

Интенсивность контроля физиологических показателей и осложнений у больных в разных клиниках по лечению инсультов сильно отличается. С одной стороны, в отделениях реанимации таких клиник каждому больному следовало бы выделить индивидуальный медсестринский пост, проводить активный контроль АД и внутричерепного давления, а также интенсивное лечение обнаруженных нарушений. С другой стороны,

иногда у больных проверяют только пульс, температуру тела, АД и тяжесть комы по шкале Глазго. Хотя контроль может казаться достаточно безобидным, инвазивные процедуры сопровождаются риском развития неблагоприятных явлений (например, инфекции), или проводятся потенциально опасные процедуры (например, интенсивное снижение АД). В небольшом исследовании показано, что разумное сочетание неинвазивных методов контроля и использование стандартных протоколов лечения нарушенных физиологических показателей могут снижать частоту раннего ухудшения неврологического статуса [20].

Клиники по лечению инсультов должны создать условия, в которых отношение и знания персонала и повседневная практика работы обеспечивают эффективную профилактику, лечение и уход за всеми больными, которым это может быть проведено, а в идеальном случае в этих клиниках должны оцениваться еще не изученные методы лечения. Для оптимизации работы таких клиник и, соответственно, результатов лечения больных необходимы рекомендации и протоколы, учитывающие местные условия, интегрированные

системы медицинской помощи, обучение персонала и системы обеспечения и контроля качества.

Abstract

Stroke is a major public-health burden worldwide. Prevention programmes are essential to reduce the incidence of stroke and to prevent the all but inevitable stroke epidemic, which will hit less developed countries particularly hard as their population's age and adopt lifestyles of the more developed countries. Efficient, effective, and rapid diagnosis of stroke and transient ischaemic attack is crucial. The diagnosis of the exact type and cause of stroke, which requires brain imaging as well as traditional clinical skills, is also important when it will influence management. The treatment of acute stroke, the prevention and management of the many complications of stroke, and the prevention of recurrent stroke and other serious vascular events are all improving rapidly. However, stroke management will only be most effective when delivered in the context of an organized, expert, educated, and enthusiastic stroke service that can react quickly to the needs of patients at all stages from onset to recovery.

ЛИТЕРАТУРА

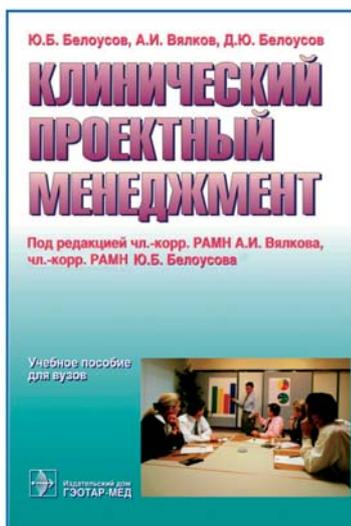
1. *Albers GW, Caplan LR, Easton DJ, et al.* Transient ischemic attack: proposal for a new definition. *N Engl J Med* 2002; 347: 1713–16.
2. American Heart Association. <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3004586> (accessed Sept 18, 2002).
3. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for the prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
4. *Bassetti C, Aldrich MS.* Sleep apnoea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep* 1999; 22: 217–22.
5. *Beral V, Banks E, Reeves G.* Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360: 942–44.
6. *Bonita R, Broad J.D., Beaglehole R.* Changes in stroke incidence and case-fatality in Auckland, New Zealand, 1981–91. *Lancet* 1993; 342: 1470–73.
7. *Bradford A.L.* Design of the Intravenous Magnesium Efficacy in Acute Stroke (IMAGES) trial. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2000; 1: 184–90.
8. *Bradley W.G.* MR appearance of haemorrhage in the brain. *Radiology* 1993; 189: 15–26.
9. *Brown R.D., Whisnant J.P., Sicks J.D., O'Fallon W.M., Wiebers D.O.* Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 1996; 27: 373–80.
10. *Burn J., Dennis M., Bamford J., Sandercock P., Wade D., Warlow C.* Epileptic seizures after a first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ* 1998; 315: 1582–87.
11. *Carolei A., Marini C., Di Napoli M., et al.* High stroke incidence in the prospective community-based L'Aquila registry (1994–1998): first year's results. *Stroke* 1997; 28: 2500–06.
12. CAVATAS Investigators. Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1729–37.
13. *Chen Z.M., Sandercock P., Pan H.C., et al.* Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: a combined analysis of 40 000 randomized patients from the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke* 2000; 31: 1240–49.
14. *Collins R., MacMahon S.* Blood pressure, antihypertensive drug treatment, and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br Med Bull* 1994; 50: 272–98.
15. *Coull B.M., Williams L.S., Goldstein L.B., et al.* Anticoagulants and antiplatelet agents in acute stroke. *Neurology* 2002; 59: 13–22.
16. *Counsell C., Dennis M., McDowall M., Warlow C.* Predicting outcome after acute and subacute stroke: development and validation of new prognostic models. *Stroke* 2002; 33: 1041–47.
17. *Danesh J., Collins R., Appleby P., Peto R.* Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477–82.
18. *Danesh J., Lewington S.* Plasma homocysteine and coronary heart disease: systematic review of published epidemiological studies. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5: 229–32.
19. *Danesh J.* Coronary heart disease, Helicobacter pylori, dental disease, Chlamydia pneumoniae, and cytomegalovirus: meta-analyses of prospective studies. *Am Heart J* 1999; 138: S434–37.
20. *Davis M., Hollymann C., McGiven M., Chambers I., Egbuji J., Barer D.* Physiological monitoring in acute stroke. *Age Ageing* 1999; 28 (suppl 1): P45.
21. *Donnan G.A., Davis S.M.* Neuroimaging, the ischaemic penumbra, and selection of patients for acute stroke therapy. *Lancet Neurol* 2002; 1: 417–23.
22. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Group. Blood pressure, cholesterol and stroke in eastern Asia. *Lancet* 1998; 352: 1801–07.
23. *Ellekjaer H., Holmen J., Indredavik B., Terent A.* Epidemiology of stroke in Inherred, Norway, 1994–1996: incidence and 30-day case-fatality rate. *Stroke* 1997; 28: 2180–84.
24. *Feigin V.L., Lawes C.M.M., Bennett D.A., Anderson C.A.* Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003; 2: 43–53.
25. *Feigin V.L., Wiebers D.O., Whisnant P., O'Fallon W.M.* Stroke incidence and 20-day case-fatality rates in Novosibirsk, Russia, 1982 through 1992. *Stroke* 1995; 26: 924–29.
26. *Fernandes H.M., Gregson B., Siddique S., Mendelow A.D.* Surgery in intracerebral hemorrhage: the uncertainty continues. *Stroke* 2000; 31: 2511–16.
27. *Gilligan A.K., Markus R., Read S.J., et al.* Baseline blood pressure but not early computed tomography changes predicts major haemorrhage in acute ischaemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 2236–42.
28. *Goldstein L.B.* Novel risk factors for stroke: homocysteine, inflammation, and infection. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2: 110–14.
29. *Gubitz G., Sandercock P.* Stroke prevention: long term oral anticoagulation for people in sinus rhythm. In: Barton S, ed. Clinical evidence, issue 8. London: BMJ Publishing Group and the American College of Physicians–American Society of Internal Medicine, 2002. (Updated every 6 months).
30. *Hankey G., Warlow C.* Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999; 354: 1457–63.
31. *Hankey G.J., Sudlow C.L.M., Dunbabin D.W.* Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000; 31: 1779–84.
32. *Hart R.G., Benavente O., McBride R., Pearce L.A.* Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131: 492–501.

33. *Hassan A., Markus H.S.* Genetics and ischaemic stroke. *Brain* 2000; 123: 1784–812.
34. *Hawkins G.C., Bonita R., Broad J.B., Anderson N.* Inadequacy of clinical scoring systems to differentiate stroke subtypes in population-based studies. *Stroke* 1995; 26: 1338–42.
35. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
36. *House A., Dennis M.S., Molyneux A., Warlow C., Hawton K.* Emotionalism after stroke. *BMJ* 1989; 298: 991–94.
37. *Huxley R., Neil A., Collins R.* Unravelling the fetal origins hypothesis: is there really an inverse association between birthweight and subsequent blood pressure? *Lancet* 2002; 360: 659–65.
38. Internet Stroke Center. <http://www.strokecenter.org/trials/> (accessed Feb 18, 2003).
39. *Jamrozik K., Broadhurst R.J., Lai N., Hankey G.J., Burvill P.W., Anderson C.S.* Trends in the incidence, severity, and short-term outcome of stroke in Perth, Western Australia. *Stroke* 1999; 30: 2105–11.
40. *Johnston S.C., Gress D.R., Browner W.S., Sidney S.* Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *JAMA* 2000; 284: 2901–906.
41. *Jorgensen H.S., Plesner A.M., Hubbe P., Larsen K.* Marked increase of stroke incidence in men between 1972 and 1990 in Frederiksberg, Denmark. *Stroke* 1992; 23: 1701–04.
42. *Keavney B., McKenzie C., Parish S. et al.* Large-scale test of hypothesised associations between the angiotensin-converting-enzyme insertion/deletion polymorphism and myocardial infarction in about 5000 cases and 6000 controls. *Lancet* 2000; 355: 434–42.
43. *Keir S.L., Wardlaw J.M., Warlow C.P.* Stroke epidemiology studies have underestimated the frequency of intracerebral haemorrhage: a systematic review of imaging in epidemiological studies. *J Neurol* 2002; 249: 1226–31.
44. *Kittusamy P.K., Koenigsberg R.A., McCormick D.J.* Abciximab for the treatment of acute distal embolization associated with internal carotid artery angioplasty. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 54: 221–33.
45. *Kolominsky-Rabas P.L., Sarti C., Heuschmann P.U. et al.* A prospective community-based study of stroke in Germany—the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke* 1998; 29: 2501–06.
46. *Langhorne P., Pollock A.* in conjunction with the Stroke Unit Trialists Collaboration. What are the components of effective stroke unit care? *Age Ageing* 2002; 31: 365–71.
47. *Lauria G., Gentile M., Fassetta G. et al.* Incidence and prognosis of stroke in the Belluno province, Italy: first-year results of a community-based study. *Stroke* 1995; 26: 1787–93.
48. *Mas J.-L.* Patent foramen ovale and stroke. *Pract Neurol* 2003; 3: 4–11.
49. *Murray C.J.L., Lopez A.D.* The Global Burden of Disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Boston: Harvard University Press, 1996.
50. *Patel S.C., Levine S., Tilley B.C. et al.* Lack of clinical significance of early ischaemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001; 286: 2830–38.
51. *Pereira A.C., Doyle V.I., Howe F.A., Griffiths J.R., Brown M.M.* The transient disappearance of cerebral infarction on T2 weighted MRI. *Clin Radiol* 2000; 55: 725–27.
52. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033–41.
53. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
54. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13 000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647–53.
55. *Ricci S., Celani M.G., Righetti E.* Clinical methods for diagnostic confirmation of stroke subtypes. *Neuroepidemiology* 1993; 13: 290–95.
56. *Ronning O.M., Guldvog B.* Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? *Stroke* 1999; 30: 2033–37.
57. *Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A. et al.* Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis. *Lancet* 2003; 361: 107–16.
58. *Rothwell P.M., Pendlebury S.T., Wardlaw J.M., Warlow C.P.* A critical appraisal of the design and reporting of studies of imaging and measurement of carotid stenosis. *Stroke* 2000; 31: 1444–50.
59. *Rothwell P.M., Warlow C.P.* on behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Prediction of benefit from carotid endarterectomy in individual patients: a risk-modelling study. *Lancet* 1999; 353: 2105–10.
60. *Rothwell P.M.* The high cost of not funding stroke research: a comparison with heart disease and cancer. *Lancet* 2001; 357: 1612–16.
61. *Sandercock P., Berge E., Dennis M. et al.* A systematic review of the effectiveness, cost-effectiveness and barriers to implementation of thrombolytic and neuroprotective therapy for acute ischaemic stroke in the NHS. *Health Technol Assess* 2002; 6: 35–57.
62. *Sarti C., Rastenyte D., Cepaitis Z., Tuomilehto J.* International trends in mortality from stroke, 1968 to 1994. *Stroke* 2000; 31: 1588–601.
63. *Saver J.L., Kidwell C.S., Hamilton S. et al.* The field administration of stroke therapy: magnesium (FAST-MAG) phase 3 trial. 27th International Stroke Conference, 2002.
64. *Scott J.F., Robinson G.M., French J.M., O'Connell J.E., Alberti K.G.M.M., Gray C.S.* Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycaemia. *Stroke* 1999; 30: 793–99.
65. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Publication No 36: Antithrombotic therapy, March 1999. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/36/index.html> (accessed July 27, 2003).
66. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Publication No 62: Prophylaxis of venous thromboembolism, October 2002. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/62/index.html> (accessed July 27, 2003).
67. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>. (accessed March 18, 2003).
68. *Smadja D., Cabre P., May F. et al.* ERMANCIA: Epidemiology of stroke in Martinique, French West Indies—part I: methodology, incidence and 30-day case fatality rate. *Stroke* 2001; 32: 2741–47.
69. *Sudlow C.* Stroke prevention: blood pressure reduction. In: Barton S, ed. *Clinical evidence*, issue 8. London: BMJ Publishing Group and the American College of Physicians—American Society of Internal Medicine, 2002. (Updated every 6 months).
70. *Sudlow C.L.M., Warlow C.P.* for the International Stroke Incidence Collaboration. Comparable studies of the incidence of stroke and its pathological types: results from an international collaboration. *Stroke* 1997; 28: 491–99.
71. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
72. The Cochrane Library, Issue 4, 2003. Oxford: Update Software.
73. The Intercollegiate Working Party for Stroke. National clinical guidelines for stroke. London: Royal College of Physicians, 2002. Available at: www.rcplondon.ac.uk (accessed July 27, 2003).
74. *Thrift A.G., Dewey H.M., Macdonell R.A.L., McNeil J.J., Donnan G.A.* Incidence of the major stroke subtypes: initial findings from the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke* 2001; 32: 1732–38.
75. *Vemmos K.N., Bots M.L., Tsiouris P.K. et al.* Stroke incidence and case fatality in southern Greece: the Arcadia stroke registry. *Stroke* 1999; 30: 363–70.
76. *Wardlaw J.M., Armitage P., Dennis M.S., Lewis S., Marshall I., Sellar R.* The use of diffusion-weighted magnetic resonance imaging to identify infarctions in patients with minor strokes. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000; 9: 70–75.
77. *Wardlaw J.M., Keir S.L., Dennis M.S.* The impact of delays in computed tomography of the brain on the accuracy of diagnosis and subsequent management in patients with minor stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 77–81.
78. *Wardlaw J.M., Lewis S.C., Dennis M.S., Counsell C., McDowall M.* Is visible infarction on computed tomography associated with an adverse prognosis in acute ischaemic stroke? *Stroke* 1998; 29: 1315–19.
79. *Wardlaw J.M., Statham P.F.X.* How often is haemosiderin not visible on routine MRI following traumatic intracerebral haemorrhage? *Neuroradiology* 2000; 42: 81–84.
80. *Warlow C., Sudlow C., Dennis M., Wardlaw J., Sandercock P.* Stroke. *Lancet* 2003; 362: 1211–24.
81. *Warlow C.P., Dennis M.S., van Gijn J. et al.* A practical approach to the management of stroke patients. In: *Stroke: a practical guide to management*. Oxford: Blackwell Science, 2001: 414–41.
82. *Warlow C.P., Dennis M.S., van Gijn J. et al.* Preventing recurrent stroke and other serious vascular events. In: *Stroke: a practical guide to management*. Oxford: Blackwell Science, 2001: 653–722.
83. *Warlow C.P., Dennis M.S., van Gijn J. et al.* What caused this transient or persisting ischaemic event? In: *Stroke: a practical guide to management*. Oxford: Blackwell Science, 2001: 223–300.
84. *Warlow C.P., Dennis M.S., van Gijn J. et al.* What pathological type of stroke is it? In: *Stroke: a practical guide to management*. Oxford: Blackwell Science, 2001: 151–93.
85. *Winkley J.M., Adams H.P. Jr.* Potential role of abciximab in ischemic cerebrovascular disease. *Am J Cardiol* 2000; 85: 47C–51C.
86. *Zweibel W.J.* Duplex carotid sonography. In: *Zweibel W.J., ed. Introduction to vascular ultrasonography*, 3rd edn. Philadelphia: W B Saunders, 1992: 105–32.
87. *Белоусов Ю.Б., Быков А.В., Григорьев В.Ю., Белоусов Д.Ю.* Фармакоэкономический анализ использования клопидогреля у пациентов с нестабильной стенокардией. *Качественная клиническая практика* №2 2003 г. стр. 48–64
88. Antiplatelet Trialists' Collaborative. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *British Medical Journal*. 1994;308:81–106.
89. www.rcplondon.ac.uk
90. www.sign.ac.uk/guidelines/index.html
91. www.strokecenter.org/trials
92. www.dcn.ed.ac.uk/csr

ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ

Для менеджеров и сотрудников групп по клиническим исследованиям вышло в свет новое учебное пособие «КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОЕКТНЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ» под редакцией член-корр. РАМН А.И. Вялкова, член-корр. РАМН Ю.Б. Белоусова.

ОБЩЕСТВО
КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАТЕЛЕЙ



Цель издания - помощь в планировании и проведении клинических исследований, медицинском и научном надзоре над ними, а также способствовать получению точных данных и соответствия их положениям Качественной клинической практики (GCP). В нём излагаются основные принципы и практические рекомендации по управлению клиническими исследованиями, которые обеспечивают наиболее эффективное и единообразное выполнение своих функций персоналом, в рамках проводящихся или планируемых исследований лекарственных средств. Соблюдение этих принципов и рекомендаций создаст необходимый гармоничный стандарт действий и привлечет значительный вклад в получения качественных данных и обеспечение коммерческой ценности. В частности, в нём описывается порядок действий, необходимый для проведения исследований в соответствии с положениями GCP, по которым он и был разработан.

Предлагаемый Вам материал предназначен для обучения сотрудников фармацевтических компаний и научно-исследовательских организаций, занимающихся разработкой и клиническими исследованиями лекарственных средств – менеджеров по клиническим исследованиям и членов групп клинических исследований – инструкциями, средствами работы и контроля, необходимыми для эффективного и действенного выполнения ими своих обязанностей. Оно может быть использовано в качестве общего руководства при проведении клинических исследований. Пособие создавалось и апробировалось таким образом, чтобы оно сохраняло свою силу независимо от организационной структуры, масштаба или спонсора/заказчика исследований. После овладения информацией, читатели будут иметь чёткое представление о том:

- как находить и использовать источники информации о лекарственных средствах,
- как определять приоритетные и перспективные научно-исследовательские направления,
- как разрабатывать план клинического исследования,
- какие существуют методы изыскания лекарственных средств,
- как проводятся доклинические испытания,
- что есть необходимость поиска новых лекарственных веществ путем лицензионных соглашений с другими научно-исследовательскими организациями,
- как получить разрешение испытаний на людях,
- как организовать экспериментальную разработку лекарственного средства,
- как важно планировать одобрение лекарственного средства регулирующими органами еще до начала исследований,
- каков порядок регистрации нового лекарственного средства,
- как разграничивают клинические исследования на фазы,
- как сформулировать цели исследования,
- как при формулировке статистических аспектов исследований опираться на компетенцию специалиста по статистике,
- как осуществлять контроль над разработкой протокола исследований,
- как осуществлять контроль над разработкой индивидуальной регистрационной карты,
- как обсуждать потребности и возможности для проведения фармакоэкономических исследований с экспертами по фармакоэкономике,
- как планировать бюджет исследования и сроки его проведения,
- как обеспечить соответствие этических обязательств исследователя и Этических комитетов требованиям GCP,
- как определить будущих исследователей, оценить их исследовательский потенциал и отобрать тех, кто будет проводить исследование в соответствии с протоколом и GCP,
- как отобрать наиболее квалифицированные для выполнения поставленной задачи контрактные исследовательские организации, подходящие для выполнения некоторых или всех аспектов исследования,
- как планировать и проводить интересные и информативные собрания исследователей,
- как провести посещение исследовательского центра перед назначением лекарств испытуемым,
- как определить задачи мониторинга клинического

исследования, а также объяснить каким образом ассистент по клиническим исследованиям (CRA) или контрактная исследовательская организация (CRO) их выполняет,

- как взаимодействовать с CRA (или CRO) во время осуществления данного этапа исследования,
- как работать с CRA/CRO в форме взаимного сотрудничества,
- как взаимодействовать с исследовательским центром на всем протяжении исследования,
- зачем существуют регулятивные группы внутри фармацевтической фирмы,
- как эффективно взаимодействовать с регулирующими группами и группами по безопасности внутри фармацевтической фирмы,
- как использовать ресурсы регулятивных групп и групп по безопасности, которые должны оказывать содействие по выполнению требований регулирующих органов в ходе руководства клиническими исследованиями,
- как консультировать исследовательские центры относительно того, что им следует ожидать во время проведения аудиторской проверки,
- как определить, с кем из членов регулятивной группы необходимо консультироваться,
- каковы требования по отчетности о случаях неблагоприятных явлений,
- как объяснять членам исследовательской группы временные рамки и требования по отчетности о тяжелых случаях неблагоприятных явлений, которые возникают в ходе клинических испытаний,
- как отвечать на вопросы членов исследовательской группы по регулирующим проблемам,
- понимать важность всемирных усилий по гармонизации проведения клинических исследований (ICH GCP),
- как взаимодействовать со статистиком и сотрудниками группы по управлению данными по вопросам, связанным с поступающими данными из исследовательских центров,
- как подготавливается и проводится, совместно с биостатистиком, анализ полученных данных,
- как принимать участие в анализе данных исследования таким образом, чтобы получить релевантные результаты,
- как обеспечивать соответствие процесса анализа данных задачам исследования, включая потребности для проведения промежуточного анализа,
- как создать отчет по исследованию, который отвечает требованиям регулирующих органов,
- как подготовить медицинскую статью по лекарственному средству, журнальную публикацию, а также проводить профессиональные совещания.

Учебное пособие может быть использовано специалистами, работающими в международных и российских фармацевтических компаниях, а также поможет врачам различных специальностей, руководителям клинических проектов, работникам регулирующим, научно-исследовательским организациям и другим специалистам, занятым в сфере клинических исследований лекарственных средств, в правильной организации и проведении клинических исследований, в соответствии с международными требованиями. Также учебным материалом могут воспользоваться независимые ученые, в том числе аспиранты, которые проводят клинические исследования в соответствии с международными требованиями. Книга также подходит для использования в качестве базового учебного курса для высших медицинских высших учебных заведений. Даже опытным специалистам данный курс позволит получить полезную ориентировку по раскрываемым вопросам. В зависимости от Вашей общей подготовки, часть представленного материала может оказаться основополагающим.

«КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОЕКТНЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ» не заменяет существующие Стандартные Операционные Процедуры (SOP/СОП) фармацевтических и контрактных исследовательских организаций (CRO), рекомендаций ICH GCP и требования контролирующих органов.

В главах учебного пособия использован гибкий, самонаправляющий процесс обучения, цель которого - помочь овладеть важными знаниями и навыками, которые потребуются в ходе выполнения клинического исследования. Коллектив авторов принял все меры для того, чтобы учебным материалом было легко пользоваться, и чтобы оно учитывало характер проводимых исследований. Мы надеемся, что разработанное нами руководство будет незаменимым гидом для Вас в Вашей научно-исследовательской работе.

По вопросам приобретения обращайтесь в Издательский дом «ГЭОТАР-МЕД»:
119828, г. Москва, ул. Малая Пироговская, 1а,
тел./факс: (095)245-86-21,
e-mail: iragor@geotar.ru, <http://www.geotar.ru>

«КНИГА-ПОЧТОЙ»: (095)703-94-00, e-mail: **bookpost@geotar.ru**

Вы также можете приобрести её в магазинах «Медицинская книга» и специализированных отделах книжных магазинов.