

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

№1
2004 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.
Незванов 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 30.05.2004 г.
Отпечатано в типографии Верже
Тираж 3700 экз.

Адрес редакции:
117105, г. Москва, ул. Нагатинская, 3«А»
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

Роль генетического полиморфизма в онкологии
(Блохина Е.Б.) 2

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Заключительный отчет клинического исследования
и практика публикаций
(Мохов О.И.) 6
Ацетилсалициловая кислота в первичной профилактике
сердечно-сосудистых заболеваний: уточненные данные
(Явелов И.С.) 11

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Качество жизни и антибактериальная терапия
(Мухина М.А., Манешина О.А.) 13

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Результаты фармакоэпидемиологического
исследования больных артериальной гипертензией в России
(ПИФАГОР II)
(Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю.,
Быков А.В., Бекетов А.С.) 17
ATC/DDD - классификационная система
в фармакоэпидемиологических исследованиях
(Зиганшина Л.Е., Магсумова Д.Р., Кучаева А.В., Пикуза О.И.,
Герасимов В.Б., Яворский А.Н.) 28

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Проведение клинко-экономических исследований:
необходимость или дань моде
(Калашиников В.Ю.) 34
Клопидогрель и предотвращение тромботических осложнений
атеросклероза: стоимость таблеток или эффективность затрат?
(Аверков О.В.) 39
Клинко-экономическая оценка применения квинаприла
(Карпов О.И., Белоусов Ю.Б., Григорьев В.Ю., Мирошенков П.В.) 46

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Основные механизмы развития неблагоприятных побочных реакций
(Овчинникова Е.А., Овчинникова Л.К.) 57
Комплаенс больных, получающих гиполипидемическую терапию
(Гуревич К.Г., Белоусов Ю.Б.) 67

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Новые антимикробные препараты в терапии тяжелых
бактериальных инфекций
(Падейская Е.Н.) 73

Роль генетического полиморфизма в онкологии

Е.Б. Блохина

НИИ Детской гематологии МЗ РФ

Данный обзор посвящен рассмотрению двух аспектов генетического полиморфизма. Оба аспекта имеют непосредственное отношение к наиболее важным вопросам онкологии: почему люди болеют опухолевыми заболеваниями и как их надо лечить. Фармакогенетика не может дать исчерпывающего ответа на эти вопросы. Ее задачей является лишь попытка понять, почему кто-то болеет, а кто-то нет, кто-то хорошо переносит терапию и выздоравливает, а у кого-то развивается выраженная токсичность и наблюдается дальнейшая прогрессия заболевания. Изучение генетического полиморфизма позволило сформулировать понятие предрасположенности. Оказалось, что люди отличаются друг от друга по целому ряду параметров. Замена одного нуклеотида в генетическом коде может привести к совершенно иному функционированию кодируемого белка. Замена нескольких нуклеотидов в разных генах приводит к изменению функционирования целой системы. Понятие предрасположенности подразумевает существование такого предрасположенного фона, при котором действие неблагоприятных факторов может привести к развитию болезни.

Предрасполагающее значение для онкологических заболеваний описано на сегодняшний день для нескольких полиморфных ферментов. Прежде всего это касается ферментов MPO, SULT, MTHFR.

MPO — миелопероксидаза — фермент, экспрессирующийся в активированных нейтрофилах. Полиморфизм этого фермента является наиболее значимым для развития рака легких. Показано, что действие многих канцерогенных факторов, таких как частицы табачного дыма и асбеста, приводит к миграции нейтрофилов в область повреждения. Активированные нейтрофилы экспрессируют в большом количестве миелопероксидазу, главной функцией которой является синтез гипохлорита и продукция синглетного кислорода. Задуманная природой активация процессов окисления, призванная бороться с бактериальными патогенами, приводит к значительному повреждению и собственных клеток. Помимо прямого генотоксического действия миелопероксидаза активирует канцерогены, присутствующие в табачном дыме и других аэрополлютантах. Метаболиты ароматических аминов, полициклических ароматических углеводородов и гетероциклических аминов обладают мутагенной активностью, способностью повреждать ДНК [1]. Чем выше активность миелопероксидазы, тем сильнее повреждающее действие. Однако оказалось, что не все люди обладают одинаковой способностью к синтезу миелопероксидазы. В первом исследовании, проведенном на белых американцах, было показано, что около 25% людей наследуют особый вариант гена миелопероксидазы, характеризующийся низкой экспрессией. Суть полиморфизма заключается в однонуклеотидной замене гуанина на аденин в промоторной области (Г→А). Эта замена приводит к потере сайта, связывающего транскрипционные факторы в гормон-чувствительном

элементе [2]. Наследование двух копий (А/А генотип) этого вариантного гена ассоциируется с 70% уменьшением риска развития рака легких [3]. В европеоидной расе обладателями А/А генотипа являются 8-10% людей. В последующем исследовании *Cascorbi et al.*, проведенном в Германии, оценивалась протективная роль полиморфизма MPO в отношении рака гортани и глотки. Оказалось, что носительство даже одного вариантного аллеля (А/Г генотип) уменьшает риск рака гортани (относительный риск — 0,66), но не оказывает никакого влияния на частоту рака глотки [4].

SULT — сульфотрансферазы, семейство ферментов, для которых была доказана роль в активации большого количества канцерогенов, в том числе полициклических ароматических углеводородов и гетероциклических аминов [5]. В эпителиальных клетках грудной железы экспрессируются два фермента этого семейства: SULT1A1 и SULT1A3 [6]. Для SULT1A1 был охарактеризован полиморфизм в кодирующей области, заключающийся в замене гуанина на цитозин (Г→Ц) в 213 кодоне [7]. Замена одного нуклеотида на другой приводит к синтезу фермента со сниженной функциональной активностью. Снижение активности для данного фермента играет такую же роль, как и для MPO. Результатом является 10-300-кратное уменьшение синтеза канцерогенов из проканцерогенов. Это означает, что женщины, гомозиготные по этому вариантному аллелю, возможно, менее предрасположены к раку молочной железы. Частота вариантного аллеля в европейской популяции составляет 63-68% [8].

MTHFR (метилен-тетрагидрофолат редуктаза) — фермент, ответственный за восстановление метилена—ТНФ (тетрагидрофолат) в метил—ТНФ [9]. Метилен-ТНФ является кофактором для реакции метилирования нуклеотида dUMP в dTMP. Метил-ТНФ играет

не менее важную роль и является донором метильной группы для синтеза метионина из гомоцистеина. Уменьшение активности МТНFR приводит к преимущественному накоплению метилена-ТНФ и дефициту метил-ТНФ. Нарушение баланса в этой системе носит дуалистический характер. С одной стороны, это уменьшает хромосомную ломкость и увеличивает хромосомную стабильность, с другой — приводит к увеличению концентрации гомоцистеина. Повышенная хромосомная ломкость, как известно, является одним из основных механизмов канцерогенеза [10]. Накопление кофактора метилена-ТНФ способствует адекватному метилированию урацила и предотвращает его избыточное «встраивание» в ДНК. «Встраивание» урацила опасно тем, что при последующем его «вырезании» ферментами репарации образуются разрывы в ДНК, которые и являются молекулярной основой хромосомной ломкости [11]. В основе нарушения функциональной активности МТНFR лежит генетический полиморфизм. Описаны два вариантных аллеля. Один характеризуется заменой в 677-м положении цитозина на тимин (С→Т), другой — заменой в 1298-м положении аденина на цитозин (А→С). В европейской популяции 12% людей являются гомозиготами по С677Т (Т/Т генотип) аллелю и 10% гомозиготами по А1298С (С/С генотип) аллелю. Одновременное присутствие двух замен на одном аллеле является чрезвычайно редким событием, так же как и гетерозиготность по двум вариантным аллелям. Активность фермента при Т/Т-генотипе составляет 30%, а при С/С-генотипе — 60% от генотипа дикого типа [12]. Интересно, что дополнительное включение в рацион фолиевой кислоты или продуктов, богатых фолатами (фрукты, овощи), позволяет преодолеть функциональную недостаточность фермента [13]. Дело в том, что замена в 677-м положении находится в области связывания МТНFR с кофактором FAD (флаavin аденин динуклеотид). При изменении структуры этой области диссоциация фермента с кофактором происходит слишком быстро для осуществления полноценной каталитической функции. В случае избытка внутриклеточный фолат обеспечивает более плотное взаимодействие МТНFR с FAD и нормализует его активность.

Доказано протективное действие накопления метилена-ТНФ в отношении нескольких онкологических заболеваний. Прежде всего это касается острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) и колоректального рака. Примечательно, что только лимфобластный лейкоз выявил ассоциацию с полиморфизмом МТНFR. Всего было проведено несколько исследований в педиатрии и во взрослой гематологии [14, 15, 16]. Результаты этих исследований были сопоставимы. У людей с генотипом Т/Т отмечалось уменьшение риска острого лимфобластного лейкоза в 4,3 раза. Значение С/С генотипа менее однозначно, некоторые исследователи отмечают 14-кратное уменьшение риска, другие не находят его ассоциации с лейкозом. Интересные результаты

дало исследование *Krajinovic et al.* [17]. Он разделил всех детей, больных ОЛЛ, на две группы: рожденных до 1996 г. и после. В основе такой стратификации лежала рекомендация канадского Министерства здравоохранения от 1996 г. о дополнительном включении фолиевой кислоты в рацион питания беременных женщин. Оказалось, что протективный эффект вариантного аллеля присутствует только у детей, рожденных до 1996 г. Частота вариантного аллеля у детей, рожденных после 1996 г., была сопоставима с контрольной группой.

Противоположные данные были получены для колоректального рака. При общем признании протективного значения Т/Т-генотипа роль фолатов оценивается иначе. Большинство исследователей склоняются к мнению, что адекватное потребление фолатов способствует уменьшению риска развития колоректального рака [18]. В исследовании *Ma et al.* было проанализировано значение полиморфизма МТНFR в зависимости от сывороточной концентрации фолиевой кислоты [19]. У мужчин, обладающих Т/Т-генотипом и нормальным уровнем фолиевой кислоты, риск развития колоректального рака был в три раза ниже по сравнению с обладателями С/С- и С/Т-генотипов. При этом частота колоректального рака в группе с Т/Т-генотипом и низким уровнем фолиевой кислоты была сопоставима с частотой в группах с С/С- и С/Т-генотипом.

Накопление гомоцистеина также, в свою очередь, имеет неблагоприятные последствия. В ряде исследований была описана роль гомоцистеина в предрасположенности к раннему инфаркту миокарда [20], тромбофилии [21], рождению детей с незаращением нервной трубки [22] и синдромом Дауна. Было показано, что снижение активности МТНFR по материнской линии сопровождается 2,6-кратным увеличением риска рождения ребенка с трисомией 21 хромосомы. Интересной особенностью является тот факт, что снижение активности может оказать свое действие через поколение, то есть нарушение расхождения хромосом в мейозе, лежащее в основе развития синдрома, может происходить в половых клетках женского организма еще во внутриутробном периоде [12].

Другой областью исследований генетического полиморфизма в онкологии является противоопухолевая терапия. Знание особенностей метаболизма необходимо, в первую очередь, для индивидуализации подхода к назначению препаратов. Это означает не отказ от протоколов лечения, а лишь дальнейший поиск факторов риска и выделение, возможно, новых прогностических групп, требующих особого подхода. Наиболее изученными примерами взаимосвязи полиморфизма ферментов с токсичностью и эффективностью противоопухолевой терапии являются TPMT, DPD, GST, CYP3A4.

TPMT — тиопурин S-метилтрансфераза — фермент, для которого на сегодняшний день не идентифицирован эндогенный субстрат. Критическое значение он

приобретает при применении препарата 6-МП (6-меркаптопурин). TPMT катализирует реакцию метилирования 6-МП, которая приводит к образованию метаболитов, обладающих значительно меньшей токсичностью, чем исходное соединение. Для гена TPMT описан полиморфизм, приводящий к синтезу белка с нарушенной каталитической активностью. Изменение активности TPMT сопровождается накоплением тиогуанина в гемопоэтических клетках, и вследствие этого выраженной миелосупрессией [23]. Около 11% людей гетерозиготны по вариантному аллелю, 0,3% - гомозиготны. У таких людей токсичность 6-МП наиболее выражена [24].

DPD – дигидропиримидин дегидрогеназа - играет роль в метаболизме 5-FU (5-фторурацила). DPD отвечает за первый этап детоксикации 5-FU. Во многих исследованиях была продемонстрирована ассоциация дефицита DPD с выраженной токсичностью 5-FU вплоть до развития смертельного исхода [25]. В исследовании *van Kuilenburg et al.* было показано, что у пациентов с дефицитом DPD нейтропения 4-й степени встречается в 55% случаев, в то время как у пациентов, гомозиготных по дикому аллелю, только в 13% [26]. Определение уровня экспрессии DPD в опухолевых клетках имеет большое значение и как прогностический фактор ответа на терапию 5-FU. Наличие прямой зависимости между его экспрессией и резистентностью было продемонстрировано в исследовании *Salonga et al.* [27]. Они показали, что низкая экспрессия DPD (менее $2,5 \times 10^{-3}$ ед/мг белка) в опухолевых клетках коррелирует с 50% частичным ответом на терапию, в то время как у пациентов с высокой экспрессией (более $2,5 \times 10^{-3}$ ед/мг белка) наблюдалась полная резистентность к 5-FU.

GST – семейство ферментов глутатион-S-трансфераз. Их функция заключается в конъюгировании электрофильных соединений с глутатионом, что приводит к их инактивации и выведению из организма. GST необходимы для метаболизма алкилирующих препаратов, доксорубина и винкристина [28]. В семейство GST входят 5 ферментов. Полиморфизм описан для трех из них: GSTT1, GSTM1, GSTP1. 50% людей являются гомозиготами по вариантному аллелю GSTT1 (GSTT1⁻) и 20% - гомозиготами по вариантному аллелю GSTM1 (GSTM1⁻). Образование вариантных аллелей происходит в результате делеции генов, поэтому у таких людей экспрессия ферментов полностью отсутствует. Для GSTP1 описан другой механизм. Он заключается в замене одного нуклеотида, которая приводит к синтезу фермента с измененной каталитической активностью и низкой стабильностью. Частота вариантного аллеля GSTP1 различна в популяциях. Исследователи Children's Cancer Group показа-

ли, что у детей с острым миелобластным лейкозом, гомозиготных по GSTT1⁻, продолжительность жизни при получении терапии, включающей высокие дозы антрациклинов и цитарабина, меньше. Частота смерти выше в ремиссии и обусловлена токсичностью терапии. Количество рецидивов сопоставимо [29].

Отдельного рассмотрения требует такое осложнение химиотерапии, как развитие вторичной опухоли после лечения первичного заболевания. По оценке *Flannery*, ее частота достигает 7% [30]. Острые миелобластные лейкозы являются одними из наиболее часто встречаемых вторичных опухолей [31]. В исследовании, проведенном японскими авторами [32], частота вторичного острого миелобластного лейкоза была в 4,6 выше у взрослых больных с GSTT1⁻ генотипом. В исследовании *Allan et al.* была показана ассоциация вторичного лейкоза с GSTP1 вариантным аллелем [33].

CYP3A4 является одним из ферментов семейства цитохромов P450. Он метаболизирует большое количество лекарственных препаратов, в число которых входят вепезид, тенипозид, циклофосфамид, ифосфамид и винбластин. Для CYP3A4 описано несколько вариантных аллелей. Наиболее частым и значимым для клинической практики является аллель с заменой в регуляторной области аденина на гуанин (CYP3A4-V). Ферментативная активность вариантного фермента исследователями оценивается неоднозначно. Одни авторы придерживаются мнения, что она выше, чем у фермента дикого типа [34, 35], другие считают, что ниже [36, 37]. Значение полиморфизма этого фермента было исследовано группой *Felix et al.* [38]. Они обнаружили, что CYP3A4-V обладает протективными свойствами в отношении развития вторичного острого миелобластного лейкоза после лечения ОЛЛ у детей.

Имеющиеся на сегодняшний день данные о значении полиморфизма ферментов в противоопухолевой терапии являются фрагментарными. Создание практических рекомендаций для индивидуального подбора терапии на основании результатов генотипирования требует более тщательного изучения в популяционных исследованиях с учетом роли всех возможных факторов, определяющих токсичность и эффективность терапии.

Роль генетического полиморфизма в развитии онкологических заболеваний находится на стадии активного изучения. Но уже сейчас накопленные данные свидетельствуют о том, что эта роль является одной из ведущих. Дальнейшие исследования в этой области позволят не только лучше понять механизмы канцерогенеза, но и выделить группу людей, предрасположенных к развитию онкологических заболеваний. А это значит, что уже в скором будущем появится возможность эффективной профилактики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abel S.M., Back D.J. Cortisol metabolism in vitro—III. Inhibition of microsomal 6 β -hydroxylase and cytosolic 4-ene-reductase // *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1996, V. 46, P. 827-832
2. Aithal G.P., Day C.P., Kesteven P.J. and Daly A.K. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. — *Lancet*, 2001, V. 1353, P. 717-719.
3. Amirani B., Walker A.H., Weber B.L., Rebbeck T.R. Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4 - *J Natl Cancer Inst*, 1999, V. 91, P. 1588-1590.
4. Barch D.H., Rundhaugen L.M., Pillay N.S. Ellagic acid induces transcription of the rat glutathione S-transferase-Ya gene. — *Carcinogenesis* 1999, V. 16, P. 665-668.
5. Benet L.Z., Kroetz D.L. and Sheiner L.B. Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution, and elimination, in *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* 9th ed. (Hardman JG and Limbird LE eds) 1996, p. 3-27, McGraw-Hill, New York.
6. Benet L.Z. 27th Gordon research conference on drug metabolism. July 6-13, 1997.
7. Bertilsson L., Dahl M.L., Sjoqvist F., Aberg-Wistedt A., Humble M., Johansson I. et al. Molecular basis for rational mega-prescribing in ultrarapid hydroxylators of debrisoquin. — *Lancet*, 1996, V. 341, P. 363.
8. Catalano M. The challenges of psychopharmacogenetics // *Am J Hum Genet*, 2001, V. 65, P. 606-610.
9. Chin K.V., Pastan I., Gottesman M.M. Function and regulation of the multidrug resistance gene. — *Adv Cancer Res* 2000, V. 60, P. 157-180.
10. Corder E.H., Saunders A.M., Risch N.J. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for Alzheimer disease. — *Nat. Genet.*, 1994.
11. Dai D., Tang J., Rose R., Hodgson E., Bienstock E., Mohrenweiser H. Identification of Variants of CYP3A4 and Characterization of Their Abilities to Metabolize Testosterone and Chlorpyrifos. — *JPET*, 2001, V. 299, P. 825-831.
12. Elangovan V., Sekar N., Govindasamy S. Chemopreventive potential of dietary bioflavonoids against 20-methylcholanthrene-induced tumorigenesis. — *Cancer Lett* 1999, V.87, P. 107-113.
13. Evans D.A.P. Genetic factors in drug therapy // In: *Clinical and Molecular Pharmacogenetics*. Cambridge: Cambridge University Press; 1993.
14. Evans W.E. and Relling M.V. Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics. — *Science* (Wash DC), 1999, V. 286, P. 487-491.
15. Feldman E.B. How grapefruit juice potentiates drug bioavailability. — *Nutr Rev* 2001, V. 55, P. 398-400.
16. Gonzales F.J. Pharmacogenetic phenotyping and genotyping. Present status and future potential // *Clin Pharmacokinet*. 2000, V. 26, P. 59-70.
17. Guengerich F.P. Cytochrome P450 3A4: regulation and role in drug metabolism. - *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 1999, V. 39, p. 1-17.
18. Gustavson L.E., Benet L.Z. Menopause: Pharmacodynamics and pharmacokinetics. — *Exp Gerontol*, 1994, V. 29, P. 437-444.
19. Haining R.L., Hunter A.P., Veronesi M.E., Trager W.F. and Rettie A.E. Allelic variants of human cytochrome P450 2C9: Baculovirus-mediated expression, purification, structural characterization, substrate stereoselectivity, and prochiral selectivity of the wild-type and I359L mutant forms. — *Arch Biochem Biophys*, 1999, V. 333, p. 447-458.
20. Hein D.W., Dol M.A., Freilund A.J., Leff M.A., Webb S.J., Xiao G.H., Devanaboyina U.S., Nangui N.A. and Feng Y. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms. - *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*, 2000, V. 9, p. 29-42.
21. Hustert E., Haberl M., Burk O., Wolbold R., He Y.Q., Klein K., Nuessler A.C., Neuhaus P., Klattig J., Eisel R. et al. The genetic determinants of the CYP3A5 polymorphism. — *Pharmacogenetics*, 2001, V. 11, p. 773-779.
22. Hughes H.B., Biehl J.P., Jones A.P., Schmidt L.H. Metabolism of isoniazid in man as related to the occurrence of peripheral neuritis // *Am Rev Tuberculosis*, 1964, V. 70, p. 266-273.
23. Johansson I., Lundquist E., Bertilsson L., Dahl M.L., Sjoqvist F., Ingelman-Sundberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquin. - *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 1999, V. 90, p. 11825-11829.
24. Kalow W. Pharmacogenetics: heredity and the response to drugs. Philadelphia: W. B. Saunders; 1962.
25. Keating G.A., Layton D.W. and Felton J.S. Factors determining dietary intakes of heterocyclic amines in cooked foods. - *Mutat. Res.*, 2000, V. 443, p. 149-156.
26. Kerlan V., Dreano Y., Bercevic J. Nature of cytochrome P450 involved in the 2-/4-hydroxylation of estradiol in human liver microsomes // *Biochem Pharmacol*, 1995, V. 44, p. 1745-1756.
27. Koch I., Weil R., Wolbold R. Interindividual variability and tissue-specificity in the expression of cytochrome p450 3A mRNA. - *Drug Metab Dispos*, 2002, V. 30(10), p. 1108-14.
28. Kuivenhoven J.A., Jukema J.W. The role of a common variant of the cholesterol ester transfer protein in the progression of coronary atherosclerosis // *N Engl J Med*, V. 338, p. 86-93.
29. Lazarou J., Pomeranz B.H. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients — *JAMA*, 1999, V. 279, p. 1200-1205.
30. Linder M.W., Proulx R.A. Pharmacogenetics: A laboratory tool for optimizing therapeutic efficacy // *Clin. Chem.*, 1999, V. 43, p. 254-266.
31. Liska D. The detoxification enzyme systems // *Altern Med Rev*, 1998, V. 3, p.187-198.
32. Mancinelli L., Cronin M., Sadee W. Pharmacogenomics: The Promise of Personalized Medicine. — *AAPS*
33. Manson M.M., Ball H.W.L., Barrett M.C. et al. Mechanism of action of dietary chemoprotective agents in rat liver: induction of phase I and II drug metabolizing enzymes and aflatoxin B1 metabolism // *Carcinogenesis*, 2001, V. 18, p. 1729-1738.
34. Martinez F.D., Graves P.E., Baldini M., Solomon S. and Erickson R. Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing // *J Clin Invest*, 2001, V. 100, p. 3184-3188.
35. Maurel P. The CYP3 Family. In: Ioannides C, ed. *Cytochromes P450: Metabolic And Toxicological Aspects*. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc; 1996:241-270.
36. Meyer U., Zanger U. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism - *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1997, V. 37, p. 269-296.
37. Morais S., Wilkinson G.R., Blaisdell J., Nakamura K., Meyer U.A., Goldstein J.A. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans // *J Biol Chem*, 1999, V. 269, p. 15419-15422.
38. Offord E.A., Mace K., Ruffieux C. et al. Rosemary components inhibit benzopyrene-induced genotoxicity in human bronchial cells // *Carcinogenesis*, 1998, V. 16, p. 2057-2062.
39. Pantuck E.J., Pantuck C.B., Garland W.A. et al. Stimulatory effect of brussels sprouts and cabbage on human drug metabolism // *Clin Pharm Ther* 1995, V. 25, p. 88-95.
40. Park B.K., Kitteringham N.R., Pirmohamed M., Tucker G.T. Relevance of induction of human drug-metabolizing enzymes: pharmacological and toxicological implications // *Br J Clin Pharmacol*, 2001, V. 41, p. 477-491.
41. Pascucci J.M., Jounaidi Y., Drocourt L., Domergue J., Balabaud C., Maurel P. and Vilarem M.J. Evidence for the presence of a functional pregnane X receptor response element in the CYP3A7 promoter gene // *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, V. 260, p. 377-381.
42. Rebbeck T.R., Jaffe J.M., Walker A.H., Wein A.J., Malkowicz S.B. Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4 // *J Natl Cancer Inst*, 1999, V. 90, p. 1225-1229.
43. Rebbeck T.R. More about: modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4 [Letter] // *J Natl Cancer Inst*, 2000, V. 92, p. 76.
44. Rettie A.E., Wieners L.C., Gonzalez F.J., Trager W.F. and Korzekwa K.R. Impaired (S)-warfarin metabolism catalysed by the R144C allelic variant of CYP2C9 // *Pharmacogenetics*, 1999, V. 4, p. 39-42.
45. Roses A. Pharmacogenetics // *Human Molecular Genetics*, 2001, V. 10, N 20, p. 2261-2267.
46. Roses A. Pharmacogenetics and the practice of medicine // *Nature*, 2001, V. 405, p. 857-865.
47. Sata F., Sapone A., Elizondo G., Stocker P., Miller V.P., Zheng W., Raunio H., Crespi C.L. and Gonzalez F.J. CYP3A4 allelic variants with amino acid substitutions in exons 7 and 12: evidence for an allelic variant with altered catalytic activity // *Clin Pharmacol Ther*, 2000, V. 67, p. 48-56.
48. Saunders A.M., Strittmatter W.J. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. — *Neurology*, 1993, V. 43, P. 1467-1472
49. Shi M., Bleavins M. Pharmacogenetic Application in Drug Development and Clinical Trials, 2001, V. 29, p. 591-595
50. Shimada T., Yamazaki H., Miura M., Inui Y. and Guengerich F.P. Interindividual variation in human liver cytochrome P450 enzyme involved in the oxidation of drugs: studies with liver microsomes of 30 Japanese and Caucasians // *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, V. 270, p. 414-423.
51. Stockley I.H. Drug interactions. 5th ed. London: Pharmaceutical Press; 1999.
52. Tradger M., Stoll S. Cytochromes P450. Their impact on drug treatment // *Hospital Pharmacist*, 2002, V. 9, p. 357-382.
53. Turki J., Pak J., Green S.A., Martin R.J. and Liggett S.B. Genetic polymorphisms of the beta-2-adrenergic receptor in nocturnal and nonnocturnal asthma: Evidence that gly16 correlates with the nocturnal phenotype // *J Clin Invest*, 2001, V. 95, p. 1635-1641.
54. Vermeulen N.P.E. Role of metabolism in chemical toxicity. In: Ioannides C. ed. *Cytochromes P450: Metabolic And Toxicological Aspects*. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc; 1996:29-53.
55. Vessel E.S. Advances in pharmacogenetics and pharmacogenomics // *J Clin Pharmacol*, 2000, V.40, p. 930-938.
56. Wachter V.J., Wu C.-Y., Benet L.Z. Overlapping substrate specificities and tissue distribution of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein: Implications for drug delivery and activity in cancer chemotherapy // *Mol Carcinog*, 1995, V. 13, p. 129-134.
57. Wandel C., Witte J.S., Hall J.M., Stein C.M., Wood A.J., Wilkinson G.R. CYP3A activity in African American and European American men: population differences and functional effect of the CYP3A4*1B 5'-promoter region polymorphism // *Clin Pharmacol Ther*, 2000, V. 68, p. 82-91.
58. Waxman D.J., Attisano C., Guengerich F.P. Human liver microsomal steroid metabolism: identification of the major microsomal steroid hormone 6 β -hydroxylase cytochrome P-450 enzyme // *Arch Biochem Biophys*, 1990, V. 263, p. 424-436.
59. Wolf et al. Pharmacogenetics // *BMJ*, 2000, V. 320, p. 987.
60. Wrighton S.A., Molowa D.T. and Guzelian P.S. Identification of a cytochrome P-450 in human fetal liver related to glucocorticoid-inducible cytochrome P-450H1p in the adult. - *Biochem Pharmacol*, 1988, V. 37, p. 3053-3055.
61. Yamazaki H., Shimada T. Progesterone and testosterone hydroxylation by cytochrome P450 2C19, 2C9, and 3A4 in human liver microsomes // *Arch Biochem Biophys*, 1998, V. 346, p. 161-169.

Заключительный отчет клинического исследования и практика публикаций

О.И. Мохов
г. Москва

Результаты клинического исследования необходимо собрать и обобщить в отчете. Вы сами можете и не быть автором отчета, но полезно представлять его цель, содержание и процесс разработки. Эти аспекты заключительного отчета исследования представлены в данной статье в обобщенном виде. Заключительный отчет о клиническом исследовании является регулятивным документом, предназначенным для распространения результатов каждого исследования, а также тех исследований и тех лекарств, которые имеют наилучшие перспективы на фармацевтическом рынке. Заключительный отчет об исследовании преследует несколько важных целей:

- информировать руководство фармацевтической фирмы и регулирующие органы о конечных результатах исследования;
- заложить основу для будущих публикаций и презентаций на соответствующих встречах специалистов;
- а также, способствовать планированию деятельности по дальнейшей разработке препарата.

В данной статье основное внимание будет уделено непосредственно заключительному отчету об исследовании и вопросам публикаций данных клинического исследования лекарственных средств.

Процесс создания окончательного отчета о клиническом исследовании. В разных фармацевтических фирмах различные группы специалистов несут ответственность за авторство отчета. Если Вы являетесь ведущим специалистом, то к Вам, безусловно, будут обращаться с просьбой составить проект того или иного раздела отчета и/или принять участие в его редактировании, и, возможно, хорошо оплатят Ваш труд. Заметим, что для составления окончательного отчета необходимо привлекать специалистов по статистике.

Процесс создания отчета включает следующие шаги (рис. 1):

1. производится назначение лица, несущего ответственность за координацию действий по созданию заключительного отчета по исследованию;
2. при проведении дефинитивных (определяющих/истолковывающих) или поддерживающих исследований, сразу после инициации исследования, пишется план статистического анализа исследования и на максимально раннем этапе этого исследования проводится совещание по детальному планированию с целью определения форм таблиц, отображающих данные по исследованию. В идеале это происходит, как только накапливается 75% данных;
3. статистический анализ проводится, а табличные данные готовятся в соответствии с Протоколом, планом статистического анализа, а также планами по отображению данных;
4. первое предварительное сообщение просматривается и проверяется ведущими специалистами проектной группы исследования;
5. осуществляется проверка отчета;
6. проанализированные комментарии, предложенные оценки могут прилагаться к составленному отчету.

Предварительное обзорное рассмотрение отчета имеет важное значение. В большинстве случаев обзорное обобщение отчета должно осуществляться члена-



ми проектной группы исследования или экспертами-консультантами.

В Европе исследователи должны подписывать аффидевит (письменное показание под присягой), которые подтверждают их согласие с окончательным отчетом.

Отчеты о I-II фазах исследований должны рассматриваться и проверяться экспертами в области фармакокинетики и/или фармакодинамики.

Содержание окончательного отчета об исследовании. Окончательные отчеты об исследовании должны отвечать стандартам, принятым соответствующими регулирующими органами. Необходимо разрабатывать типовой отчет, который удовлетворял бы регулирующим органам в тех случаях, когда исследование должно пройти процедуру регистрации.

В табл. 1 приводится обобщенный вариант содержания отчета. В Вашу компетенцию может не входить обязательное знание всех аспектов отчета об исследовании, но к Вам могут обратиться с просьбой составить предварительные варианты различных частей такого отчета. Общее знакомство со всеми разделами отчета дает Вам возможность квалифицировано подготовить предварительное сообщение по той части отчета, которая поручена Вам.

Все отчеты должны включать распечатки случаев серьезных неблагоприятных явлений или реакций, а также случаев без них, факты остановки испытаний без осложнений, а также факты смертельных исходов.

Передача и сохранение окончательного отчета об исследовании. Утвержденный окончательный отчет по исследованию направляется в соответствующую регулятивную группу фармацевтической компании, которая надежно сохраняет его в форме электронного файла. Как только отчет зафиксирован в файле регулятивной группы фармацевтической компании, все рабочие файлы, находящиеся в других местах, должны быть уничтожены.

Некоторые организации отсылают копию заключительного отчета по исследованию в распоряжение исследователей, хотя такой порядок не является обяза-

Таблица 1

Общее содержание отчета об исследовании

Название раздела	Формулировка содержания
Титульная страница	№№ Протокола - Название отчета - Фамилия и место работы исследователя (исследователей) - Фамилии и номера телефонов спонсоров - Дата первого набора пациентов и дата последнего набора пациентов - Дата остановки исследования (если это имеет место) - Дата отчета
Оформление оглавления	- Общее количество страниц, разнесенное по названиям каждой существенной части содержания с указанием соответствующих страниц - Перечень приложений - Перечень таблиц, вынесенных за пределы текста
Информация о тестовых материалах	№№ лотов - Описания долговременных материалов, которые пополняются в ходе исследования - Разновидности активных, контрольных, медицинских препаратов
Вступление	- Краткая формулировка общего замысла и плана испытания - Краткая история вопроса, фоновые условия, осуществление проекта - Специфические характеристики, цели исследования
Цели исследования	- Конкретные цели - Вторичные цели - Примечание о том, были ли цели заранее спланированы или сформулированы в ходе исследования
План исследования	- Общий план исследования и его модель - Описание модели и групп контроля в форме разбора мнений - Социальные характеристики, участвующих в исследовании пациентов - Метод распределения пациентов по группам - Выбор дозировок - Маскировочное кодирование пациентов - Переменные эффективности и безопасности - Соответствие дозам - Уместность и единообразие измерений - Критерии эффективности - Сопутствующая терапия - Исключение пациентов из исследования или из анализа
Спланированные в Протоколе статистические методы	- Статистические или аналитические планы - Статистическое определение выборки
Местонахождение включенных в исследование пациентов	- Отчетность по всем пациентам, которые были включены в исследование - Отображаемые данные о многоцентровом исследовании, анализируемые соответствующим исследовательским центром

Общее содержание отчета об исследовании

Название раздела	Формулировка содержания
Результаты по параметру эффективности	• Наборы данных, подвергнутых анализу • Демографические и фоновые характеристики пациентов, относящихся к разным категориям населения, и результаты сравнения лечебных групп • Анализ каждой меры по обеспечению эффективности и табуляция данных по каждому отдельному пациенту — Анализ мер по эффективности — Статистические/аналитические вопросы • Выверка на ковариаты • Обработка пропущенных данных и восстановление недостающих данных • Промежуточные анализы и мониторинг данных • Многоцентровые исследования • Многократные конечные показатели • Применение «подгрупп эффективности» пациентов • Исследования активного контроля • Полный анализ подгрупп • Табуляция данных о реакциях каждого отдельного пациента • Документация по статистическим методам — Рассмотрение вопросов статистического характера • Статистическая модель • Изложение протестированных клинических претензий • Мощность • Статистические методы оценки эффектов • Исходные положения, лежащие в основе применяемых методов • Значения тестовой статистики и р-значения • Анализ соотношений, полученных доз, дозовой реакции и других реакции (например, артериального давления) • Анализ взаимодействий по схеме «лекарство - лекарство» и «лекарство - заболевание» • Отображение данных о каждом отдельном пациенте

тельным для всех. В странах Европы исследователь обязан подписывать аффидевит, удостоверяя, что отчет корректен и его содержание точно отражает проведенное исследование. Если содержание конкретной статьи отвечает всем тем требованиям, которые предъявляются к содержанию окончательного отчета, и, если предполагается, что не будут иметь место необоснованные задержки в процессе передачи этих статей, то для опубликования они могут передаваться вместо окончательного отчета.

Другие отчеты, публикации и презентации. Окончательные отчеты по исследованию представляют собой важнейший информационный материал для утверждения со стороны регулирующих органов. Однако научные публикации являются более важными в плане информирования медицинской общественности и широкой публики о свойствах нового лекарственного средства. Далее раскрываются принятые установки, которыми можно придерживаться при публикации научных результатов в специализированных обзорно-информационных сборниках и других научных журналах.

Окончательный отчет об исследовании в сравнении с журнальными статьями. Значение научных публикаций и окончательных отчетов по исследованию определяется важностью соответствующей фазы разработки и целями исследования. Написание окончательно-

го отчета осуществляется, прежде всего, в регистрационных целях и должно давать ответы на вопросы об эффективности и безопасности лекарственного средства в контролируемых условиях. Публикуемые статьи предназначены для информирования медицинской общественности путем ответа на вопросы, относящиеся к клинической практике на основе надежных научных доказательств. То есть, для кого предназначен каждый из этих двух типов текстов, также отличаются друг от друга. Окончательные отчеты обычно пишутся собственными специалистами фармацевтической фирмы с последующим предоставлением в регулирующие органы. Что же касается публикаций в научных журналах, то они адресованы той части медицинской общественности, которая занимается лечебной практикой и научной работой. Спустя некоторое время, содержательные моменты различных научных статей, становятся достоянием средств массовой информации, привлекая внимание будущих потребителей лекарственных средств.

Исходя из различий целей и круга читателей, характерных для каждого из двух типов текстов, становится ясным, что пока лекарственное средство находится в процессе разработки, интерес к окончательному отчету об исследовании выше, чем к журнальным статьям.

Таблица 1 (Окончание)

Общее содержание отчета об исследовании

Название раздела	Формулировка содержания
Результаты по параметру безопасности	- Степень воздействия - Испытания с неблагоприятным исходом - Изложение случаев в форме описания - Отображение и анализ всех случаев - Условия распределения по группам - Анализ случаев неблагоприятных явлений или реакций - Распечатка случаев неблагоприятных явлений или реакций по каждому пациенту - Отображение и анализ смертельных исходов, исключений из исследования из-за неблагоприятных явлений или реакций, а также серьезных или потенциально серьезных случаев неблагоприятных явлений или реакций - Лабораторно-клиническая оценка - Распечатка индивидуальных лабораторных замеров по каждому пациенту - Распечатка каждого аномального лабораторного показателя - Оценка каждого лабораторного параметра - Среднее значение - Индивидуальные изменения в каждом отдельном пациенте - Маркированные индивидуальные отклонения от нормы
Обобщенный обзор и выводы	- Краткий обобщенный обзор результатов исследования по критериям эффективности и безопасности - Недостатки исследования
Справочная литература	- Статьи из специальной литературы по определенному вопросу - Перечень важных публикаций
Приложения	- Перекрестные ссылки на все использованные материалы - Протокол, образец ИРК, поправки к Протоколу - Публикации, относящиеся частично или полностью к результатам исследования - Список исследований - Схема рандомизации и коды - Документация по статистическим методам - Распечатки данных по пациентам - Демографические данные - Данные индивидуальных реакций по параметру эффективности - Распечатки неблагоприятных явлений или реакций - Запись о каждом аномальном лабораторном показателе

Окончательный отчет является материалом первостепенного значения на исследовательских фазах I, II, III. На IV фазе первостепенное значение приобретают материалы журнальных публикаций. Однако публикация результатов испытаний на III фазе также имеет немаловажное значение. Исследования на ключевых II или III фазах обычно важны для обоих типов текстов и в зависимости от того, насколько новаторским является лекарственное средство, значение журнальных публикаций или презентаций на конгрессах, съездах, пленумах и семинарах специалистов столь же велико, как и отчет для регулирующего органа. **На ранних этапах работы по клиническому проекту необходимо разрабатывать политику будущих публикаций**, поскольку бюджет фармацевтической компании, может ограничивать средства, выделяемых на написание отчета об исследовании. Если существует потребность в публикации материалов исследования, то средства на это должны выделяться в обязательном порядке. Фармацевтическим компаниям необходимо разрабатывать планы по про-

ведению презентаций и выпуску публикаций по вопросам, которые касаются разработки и регистрации лекарственного средства.

Содержание и формат обоих типов публикаций, указанных выше, отличаются друг от друга. Окончательные отчеты по исследованию являются регулятивными документами, имеющими жесткую структурную форму. Что касается журнальных статей, то они пишутся в соответствии с форматом и стилем изложения, которые присущи конкретному журналу.

Оба типа публикаций могут создаваться как собственными сотрудниками фармацевтической фирмы, так и привлеченными специалистами. Иногда, в предварительной форме отчета (*промежуточные статьи*), исследователями пишутся журнальные статьи. Однако все они должны рассматриваться и утверждаться соответствующими специалистами заказчика. Нередко данные для таких статей предоставляются самим заказчиком. Табл. 2 обобщает характеристики каждого типа текстового материала.

Окончательные отчеты о клиническом исследовании и журнальные статьи

Параграфы	Окончательные отчеты об исследовании	Журнальные статьи
Цели	- Для принятия решений по регистрации, - Создать документы по вопросам эффективности и безопасности - Определить клинические и коммерческие перспективы лекарственного средства	Путем ответа на вопросы, которые относятся к клинической практике и основываются на надежных научных доказательствах, информировать медицинскую общественность
Для кого предназначены тексты	- Регулирующим органам - Специалистам фармацевтической компании, отвечающим за принятие решений	- Практикующим врачам - Научно-медицинской общественности
Содержание и формат	- Отчет, имеющий первостепенное значение на I, II и III фазе - Определяются регулирующими органами	- Отчет, имеющий первостепенное значение на IV фазе - Определяется редакцией журнала

Предварительное планирование журнальных публикаций ускоряет их выход в свет. Предварительное планирование журнальных публикаций, работы по управлению данными, а также времени для статистической обработки может оказаться полезным и сэкономить время, особенно при проведении исследований на IV фазе клинических исследований. Вы можете начать разрабатывать планы по публикациям в то же время, когда планируете процесс исследования в целом. Необходимо планировать публикации, в которых следует отражать актуальные вопросы клинической практики, т.е. вопросы, которые будут представлять интерес для читателей этих публикаций. Такой предварительный анализ помогает очертить те вопросы, которые Вам придется решать в ходе клинического исследования.

Возможность опубликовать материал на страницах узко специализированного, обзорно-информационного, рецензируемого или научно-популярного медицинского журнала может заинтересовать различных авторов. Следует рассмотреть возможность включения, по крайней мере, одного ведущего в определенной области специалиста (opinion leader) в работу по клиническому исследованию и предложить ему возглавить список авторов планируемых публикаций. Такой специалист может порекомендовать соответствующие журналы для публикаций или подтвердить сделанный Вами выбор.

Когда данные по исследованию проанализированы, и статья, в предварительном варианте, написана, необходимо, чтобы она была просмотрена собственными и/или привлеченными специалистами фармацевтической компании, прежде чем она будет опубликована.

За рубежом в этой работе фармацевтические компании придерживаются кодекса Американской Ассоциации Фармацевтических Исследователей и Производителей (PhRMA) в их деятельности по продвижению на рынок фармацевтической продукции. Этот кодекс непосредственно регулирует создание материалов, способствующих продвижению лекарств на рынок, в частности, распространению рекламы и рассылке почтовых отправок по соответствующим адресам. Важнейшим требованием, которое предъявляется к журнальной статье, является то, что **ее содержание не должно расходиться с результатами клинических исследований, отраженными в окончательном отчете по клиническому исследованию.** Независимо от того, имеется ли в наличии отработанный вариант окончательного отчета по клиническому исследованию, в журнальной статье должны быть в полном объеме соблюдены и отражены этические нормы и положения, научные стандарты, статистические принципы и юридические законы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева Н.Г. Инициативный отчет о побочных реакциях лекарственных средств. // Вестник РГМУ. Специальный выпуск. 2001, №3 (18), с. 27-30
2. Асеева И.Л. Изыскание и разработка новых лекарственных средств. // Вестник РГМУ. Специальный выпуск. 2001, №3 (18), с. 4-11
3. Зубков В.В. Неблагоприятные реакции лекарственных средств. // Качественная клиническая практика, 2001, №1, с. 52-60
4. Клинические испытания лекарств // под редакцией Мальцева В.И., Ефимцевой Т.К., Белоусова Ю.Б., Коваленко В.Н. — Издательство «Морион», Киев, 2002 г. — 352 стр.
5. Клинические исследования // Мелихов О.Г., — Издательство «Атмосфера», Москва, 2003 г. — 200 стр.
6. Клинический проектный менеджмент: Учебное пособие // Белоусов Ю.Б., Вялков А.И., Белоусов Д.Ю. — Издательство «Геотар-Мед», Москва, 2003 г. — 448 стр.
7. Леонова М.В., Асеева И.Л. Разработка протокола и индивидуальной регистрационной карты исследования // Качественная клиническая практика, 2001, №2, с. 14-17
8. Мальцева Е.А., Мохов О.И. Информированное согласие в клинических испытаниях лекарственных средств. // Качественная клиническая практика, 2002, №1, с. 6-13
9. Мелихов О.Г., Мохов О.И. Нежелательные явления в клинических исследованиях лекарственных средств. // Качественная клиническая практика, 2003, №2, с. 11-16
10. Мохов О.И. Объективизация достоверности при планировании и оценке результатов клинических исследований // Качественная клиническая практика, 2001, №2, с. 19-25
11. Мохов О.И., Белоусов Д.Ю. Методология планирования клинических исследований // Качественная клиническая практика, 2001, №1, с. 8-20
12. Отраслевой стандарт ГОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных испытаний в РФ» (утверждено Минздравом РФ 29 декабря 1998 г.)
13. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств // Под редакцией Ю.Б. Белоусова, Москва, 2000 г. — 584 стр.
14. Руководство по клиническим испытаниям III-IV фаз современных фторхинолонов // Мохов О.И., Яковлев С.В., Белоусов Ю.Б., Фомина И.П., Буданов С.В., Деревянко И.И. Издательство «Растерс», Москва 1998 г.
15. Сторожак Г.И., Зубков В.В., Белоусов Д.Ю., Мальцева Е.А. Создание и деятельность этических комитетов. // Вестник РГМУ. Специальный выпуск. 2001, №3 (18), с. 18-22
16. Фирсов И.С., Климовская Н.В. Аудит клинического исследования. // Качественная клиническая практика, 2002, №3, с. 10-21
17. Фирсов И.С., Мохов О.И. Мониторинг клинического исследования. // Качественная клиническая практика, 2002, №2, с. 12-17
18. Эммануэль В.Л., Мирошников П.В. Лабораторные тесты в клинических исследованиях. // Качественная клиническая практика, 2002, №4, с. 11-17 Общим правилом должно стать то, что статьи, посвященные биомедицинским исследованиям на людях, не должны приниматься к публикации без одобрения исследования Этическим Комитетом научно-исследовательского учреждения.

Ацетилсалициловая кислота в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: уточненные данные

И. С. Явелов

Научно-исследовательский институт физико-химической медицины,
Лаборатория клинической кардиологии, Центр по атеросклерозу, г. Москва

С 1988 г. опубликовано 5 крупных рандомизированных исследований ацетилсалициловой кислоты в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, включавших в совокупности 55 580 человек (из них 11 466 женщин), у которых в среднем за 4-6 лет наблюдения отмечено 2402 неблагоприятных сердечно-сосудистых события (табл. 1).

Длительное профилактическое использование ацетилсалициловой кислоты у лиц среднего и пожилого возраста, не имевших признаков сердечно-сосудистого заболевания, сопровождалось достоверным снижением риска возникновения первого не смертельного инфаркта миокарда на 32% и не оказывало влияния на риск возникновения первого несмертельного инсульта и сосудистую смертность (табл. 2). При учете всех случаев инсульта (как смертельных, так и несмертельных) вмешательство практически не влияло на риск ишемического инсульта, в то время как риск геморрагического инсульта почти достоверно увеличился на 56% (95% границы доверительного интервала от 0,99 до 2,46). Вместе с тем авторы полагают, что из-за малого количества произошедших событий окончательных выводов о влиянии ацетилсали-

циловой кислоты на сосудистую смертность и частоту инсультов по имеющимся данным сделать нельзя. Риск возникновения какого-либо из важных сердечно-сосудистых событий (сосудистая смерть, несмертельный инфаркт миокарда, несмертельный инсульт) достоверно уменьшился на 15%.

Анализ эффективности вмешательства у женщин, которые включались только в два из проведенных исследований (табл. 1), показал уменьшение риска возникновения первого инфаркта миокарда на 22%; количество инсультов и сосудистых смертей было недостаточным для статистического анализа. Ожидается, что дополнительные данные будут получены в Исследовании здоровья женщин (Women's Health Study), если только назначаемая в нем низкая доза ацетилсалициловой кислоты (50 мг/сут) окажется клинически эффективной.

Хотя влияние ацетилсалициловой кислоты на риск возникновения первого инфаркта миокарда оказалось сопоставимым с исследованиями по вторичной профилактике, из-за меньшей частоты этого события абсолютный успех вмешательства в первичной профилактике был менее выражен (около 7 предотвращен-

Таблица 1

Ацетилсалициловая кислота и первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:
особенности 5 рандомизированных исследований

Особенность	Physician's Health Study (1988)	British Doctor's Trial (1988)	Thrombosis Prevention Trial (1998)	Hypertension Optimal Treatment Study (1998)	Primary Prevention Project (2001)
Число рандомизированных	22 071	5 139	5 085	18 790	4 495
Наблюдение, лет	5 (в среднем)	6 (в среднем)	≥5	4 (в среднем)	3,6 (в среднем)
Особенности контингента	Здоровые врачи	Здоровые врачи	Высокий риск сердечно-сосудистого заболевания	Артериальная гипертензия с диастолическим АД 100-115 мм рт. ст.	Как минимум 1 основной сердечно-сосудистый фактор риска
Возраст, лет	40-84	50-78	45-69	50-80	50-80
Женщин, %	0	0	0	47	57,7
Доза ацетилсалициловой кислоты	325 мг через день	500 мг/сут (растворимый или шипучий)	75 мг/сут (с контролируемым высвобождением)	75 мг/сут	100 мг/сут (кишечно-растворимая оболочка)

Ацетилсалициловая кислота и первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:
объединенные результаты 5 рандомизированных исследований

Исход	Число событий в группах вмешательства по отношению к общему числу больных	Число событий в группах контроля по отношению к общему числу больных	Относительный риск	95% границы доверительного интервала
Несмертельный инфаркт миокарда	318/19237 ³	413/17553 ³	0,68	0,59-0,79
Несмертельный инсульт	219/19237 ³	179/17553 ³	1,06	0,87-1,29
Ишемический инсульт ¹	147/19237 ³	141/17553 ³	0,97	0,77-1,22
Геморрагический инсульт ¹	50/19237 ³	27/17553 ³	1,56	0,99-2,46
Смерть от сосудистых причин	480/28636	414/28636	0,98	0,85-1,12
Любое важное сосудистое событие ²	1186/28636	1216/28636	0,85	0,79-0,93

Примечания: ¹ — как смертельный, так и несмертельный; ² — сумма случаев сосудистой смерти, несмертельного инфаркта миокарда, несмертельного инсульта; ³ — без учета исследования Hypertension Optimal Treatment Study (нет данных).

ных инфарктов миокарда на каждую 1000 леченных). Однако несмотря на более существенную пользу вторичной профилактики у отдельных больных, число предотвращенных инфарктов миокарда в популяции в целом при широком использовании первичной профилактики представляется значительно большим.

Опасность возникновения геморрагического инсульта на фоне применения ацетилсалициловой кислоты в исследованиях по первичной и вторичной профилактике кажется одинаковой (примерно на 1-2 на каждую 1000 леченных).

Клинические руководства по применению ацетилсалициловой кислоты в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, подготовленные Американскими группами экспертов, предусматривают

назначение препарата у мужчин и женщин в случаях, когда 10-летний риск первого коронарного события составляет 10% и более. Есть основания полагать, что в этих случаях профилактический эффект увеличивается при совместном использовании ацетилсалициловой кислоты и статина (в настоящее время рекомендуют назначать статин в случаях, когда уровень холестерина липопротеинов низкой плотности превышает 130 мг/дл или 3,36 ммоль/л). Насущной задачей является поиск особых факторов риска возникновения первого инфаркта миокарда для выделения подгрупп здоровых мужчин и женщин, в которых польза назначения ацетилсалициловой кислоты явно перевешивает риск данного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eidelman R.S., Herbert P.R., Weisman S.M., Hennekens C.H. An Update on Aspirin in Primary Prevention of Cardiovascular Disease. Ann Intern Med 2003; 163: 2006-20010.
2. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: recommendation and rationale. Ann Intern Med 2002; 136: 157-160.
3. Pearson T.A., Blair S.N., Daniels S.R. et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult without coronary or other atherosclerotic vascular disease. Circulation 2002; 106: 388-391.

Качество жизни и антибактериальная терапия

М.А. Мухина, О.А. Манешина

Российский государственный медицинский университет, г. Москва

Существенный прогресс фармакологии во второй половине XX в. привел к появлению огромного числа лекарственных препаратов. Примером могут служить антибактериальные препараты, список которых непрерывно расширяется. В большинстве случаев изменения качества жизни при фармакотерапии оказываются не столь значительными, однако и они могут повлиять на результаты терапии. Цель данного обзора заключается в кратком освещении общих вопросов, касающихся качества жизни, кроме того, в статье приведены некоторые результаты исследования качества жизни пациентов при проведении антибактериальной терапии.

Качество современной жизни значительно выше, чем в те времена, когда жили наши дедушки и бабушки, которые о некоторых вещах не имели представления. Конечно, у нас есть все основания вести более счастливую жизнь, чем та, что выпала на долю наших предков. Как правило, мы живем дольше, мы более здоровы и при этом меньше работаем. Прежде хронически неизлечимые заболевания теперь лечат хорошими лекарствами, а многие опасные для жизни состояния не всегда приводят к печальному концу. Однако показатели экономического благополучия не всегда свидетельствуют об увеличении продолжительности жизни, улучшения здоровья и качества жизни. Так, например, Джон Морган, американский банкир, был одним из богатейших людей своего времени, однако, несмотря на это, его жена умерла от туберкулеза. Сам же он скончался в 1913 г., но прежде нескольких лет его жизни были связаны с проблемами со здоровьем. Моргану были недоступны очень многие вещи, например антибиотики.

В современной философии качество жизни принято определять как социологическую категорию, выражающую степень удовлетворения потребностей людей. В индустриальных странах рост интереса к качеству жизни является показателем стремления к развитию целостного взгляда на человека, и в медицинские науки оно вошло на гребне волны гуманизации. На современном этапе развития медицины, характеризующемся стремительным становлением биопсихосоциальной парадигмы, основанной на адаптационной концепции Г. Селье, все более актуальной становится проблема не просто «выживания» больного, но и качества его жизни как меры оценки успешности лечебно-реабилитационных мероприятий. Наряду с традиционными показателями выживаемости, инвалидности, все большее внимание уделяется проблеме субъективной удовлетворенности больных жизнью в условиях болезни и лечения [2, 3]. Большинство исследователей считает качество жизни интегральным показателем, включающим в себя несколько компонентов:

- функциональное состояние (работоспособность, толерантность к физической нагрузке, выполнение домашней работы);
- симптомы, связанные с заболеванием или его лече-

нием (боль, одышка, побочные эффекты лекарственных средств — тошнота, выпадение волос, импотенция);

- психическое состояние (депрессия или возбуждение, которые могут быть как следствием самого заболевания, так и применения лекарственных веществ);
- социальная активность, а также половая функция, удовлетворение медицинской помощью от контактов с врачом и другим персоналом и т.д.

Эксперты ВОЗ предложили следующее определение здоровья: «Состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней» [4].

Широкое использование категории «связанное со здоровьем качество жизни» (Health related quality of life) началось лишь в последнее время (в России — с 90-х гг.).

Существуют различные методы оценки качества жизни. Одни могут быть использованы при заболеваниях различных органов, другие — ориентированы на определенные состояния. Помощь врачу, определяющему влияние препарата на качество жизни, может оказать психолог или специалист в области социальной медицины, однако наибольшее значение, пожалуй, имеет мнение самого больного. Только больной человек может учесть и соотнести все объективные и субъективные факторы, определяющие его качество жизни, на некоторые из которых врач нередко не обращает особого внимания.

В настоящее время разработано уже достаточно большое число шкал и методик, позволяющих оценить различные показатели качества жизни. В медицинской сфере существует более 60 опросников для измерения качества жизни. Опросники должны быть стандартизованы, т.е. данные по отдельным шкалам опросника, полученные различными исследователями, должны быть сравнимы.

Велико значение проблемы качества жизни в ситуации не только хронических заболеваний, но и острых, в том числе сопряженных с реальной угрозой жизни, которыми часто являются инфекционные заболевания, требующие антимикробной терапии. Поиск новых путей совершенствования помощи таким больным обуславливает необходимость всесторонних исследо-

ваний с привлечением специалистов различных профилей, изучением не только соматических, но и психологических аспектов проблемы.

Так, например, достаточно широкая распространенность муковисцидоза, значительное снижение качества жизни у данной категории больных побуждают к проведению интенсивных исследований именно в этой сфере. Так, в плацебо- контролируемом исследовании ингаляционного раствора тобрамицина (TSI) доказано улучшение легочной функции и качества жизни у пациентов с муковисцидозом и синегнойной инфекцией. Перед терапией качество жизни оценили у 520 пациентов с данной патологией. Затем пациентов распределили в группу, получившую TSI-терапию по 300 мг в ингаляции, и плацебо-группу. Терапия назначалась циклами: вначале 28 дней лечения, а затем 28 дней перерыва. Всего было проведено три цикла. По окончании каждого цикла пациент (или родители) и врачи были опрошены об изменении качества жизни («лучше», «хуже», «без изменений»), причем в основном ответы врачей и родителей совпадали. Дальнейший анализ показал, что в TSI-группе в значительной степени улучшились показатели качества жизни, тогда как в плацебо-группе данная тенденция не отмечалась. Причем положительный эффект от TSI-терапии был как быстрым (через 1 нед.), так и отсроченным (в конце 2-3 циклов). Изменения показателей функции внешнего дыхания при этом явились предикторами улучшения качества жизни [8].

В другом проспективном рандомизированном, двойном слепом, плацебо- контролируемом исследовании оценивался клинический, иммуномодулирующий эффект длительного приема азитромицина (250 мг/сут. дважды) и его влияние на качество жизни у пациентов с муковисцидозом. Исследование длилось 3 мес. Анализировались изменения легочной функции, массы тела пациентов, показатели иммунитета, проводились бактериологические анализы и оценка качества жизни (QoL). В результате показатели качества жизни (а также легочная функция) улучшались в течение всего периода лечения в группе азитромицина и не изменялись в плацебо-группе ($p < 0,001$) [9].

Исследования влияния антибиотиков на качество жизни не ограничиваются только проблемой муковисцидоза. Достаточное количество работ посвящено анализу качества жизни при лечении новыми препаратами, например «респираторными» фторхинолонами и макролидами при инфекции верхних и нижних дыхательных путей [10, 11].

В США при лечении острого риносинусита кларитромицином и амоксициллином/клавуланатом оценивалось качество жизни пациентов во время лечения и некоторый период после него. В исследование были включены 22 пациента, которые распределились в две группы, получавшие один из исследуемых препаратов. Оценка качества жизни проводилась до начала терапии (при установлении диагноза) и после лечения (на 14-й и 28-й день). В исследовании использовались опросники AOS (Allergy Outcomes Survey), RQLQ (Rhinoconjunctivitis QoL Questionnaire), SF-36 (Symptom

Form 36 Survey), SSS-6 (Symptom Severity Survey) и VAS (визуальная аналоговая шкала). Все 22 пациента завершили исследование. Оценка качества жизни по опросникам SSS-6 и RQLQ показала статистически значимое улучшение на 28-й день ($p = 0,002$ и $0,003$ соответственно). Опросник SSS-6 продемонстрировал статистически значимое улучшение при лечении кларитромицином на 14-й день ($p = 0,02$) и 28-й день ($p = 0,028$), тогда как в группе амоксициллина/клавуланата качество жизни улучшилось только к 28-му дню. Одновременное исследование по опросникам AOS, SF-36 и VAS не выявило статистически значимой корреляции. В результате исследование показало примерно равную клиническую эффективность кларитромицина и амоксициллина/клавуланата при остром риносинусите. Качество жизни пациентов в обеих группах быстро улучшилось (в группе кларитромицина быстрее) и сохранялось достаточно длительный период после окончания терапии [5].

В связи с высокой медико-социальной значимостью язвенных поражений гастро-дуоденальной зоны актуальна проблема влияния эрадикации *H. pylori* на качество жизни у данной группы пациентов. В одном таком исследовании пациенты с диспепсией (абдоминальными болями или дискомфортом), позитивным тестом на *H. pylori* получали тройную терапию, включающую антибиотики, в течение 2 нед. В начале лечения, спустя 1 мес. и 6 мес. по окончании терапии пациентам давали опросник RRQoL (reflux-related quality of life). Дыхательный уреазный тест проводился через 1 мес. после окончания лечения. Пациенты и исследователи не знали о результатах. Эрадикация *H. pylori* наблюдалась в 48 случаях из 61. При этом различий в качестве жизни среди пациентов по основным составляющим критериям выявлено не было. Часть выздоровевших пациентов со снижением качества жизни составила 10-17%, а пациентов с улучшением качества жизни — 15-21% ($p > 0,20$). Таким образом, оценивая зависимость наличия диспепсии и эрадикации *H. pylori*, не найдено строгой корреляции между успешной антихеликобактерной терапией и улучшением качества жизни у данной категории больных [12].

В другом исследовании влияния эрадикации *H. pylori* на качество жизни использовали опросники VDQ (validated dyspepsia questionnaire) и PGWB (psychological general wellbeing). Тест-позитивные пациенты получали активную терапию (омепразол - 20 мг, кларитромицин - 250 мг и тинидазол - 500 мг дважды в сутки) или плацебо. Активную терапию получил 1161 пациент, а плацебо — 1163. В результате эрадикации *H. pylori* всего в 5% случаях уменьшились явления диспепсии, что существенно не повлияло на качество жизни [13].

В последние годы активно обсуждаются вопросы предоперационной антибиотикопрофилактики, в том числе в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии. Не менее важным вопросом является оценка качества жизни у данной категории пациентов. Так, в одном из исследований оценили влияние внутривенного предоперационного введения антибиотиков на клинический результат и качество жизни (Heath-Related Quality of

life) у пациентов с патологией прикуса. 65 пациентов, которые получили внутривенно антибиотик перед операцией на 3-м месяце, сравнили с контрольной группой из 60 человек, не подвергшихся антибиотикопрофилактике. В результате в контрольной группе частота послеоперационных осложнений и повторных визитов с дополнительным лечением была значительно выше. 28% пациентов этой группы однократно повторно посетили врача ($p < 0,0001$) и 13% пациентов — дважды. В исследуемой группе всего 4% пациентов пришли на повторный визит. Исследование не выявило статистически значимой разницы в качестве жизни в двух группах. Таким образом, предоперационное назначение внутривенного антибиотика в стоматологии способствует улучшению клинического результата без снижения качества жизни [6].

С целью улучшения качества жизни при необходимости антибиотикотерапии активно ведется поиск препаратов и способов терапии, отличающихся не только эффективностью, хорошей переносимостью, экономическим преимуществом, но и благотворным влиянием на качество жизни пациентов во время лечения и после него. Так, например, в Канаде предпринята попытка парентеральной антибактериальной терапии у больных с инфекционными заболеваниями в домашних условиях. Для этого на практике была применена специальная программа ОРАТ (outpatient parenteral antibiotic therapy). Исследование продолжалось 15 мес. У пациентов, включенных в программу ОРАТ, качество жизни оценивалось по опроснику SF-36 вначале за 48 ч до перевода больного из стационара домой, а затем на 26-30-й день после перевода. Кроме того, оценивались социодемографические и клинические данные с целью определения потенциальных предикторов изменения качества жизни. Из 134 пациентов, включенных в программу ОРАТ, 82 завершили исследование качества жизни. Исследователи наблюдали улучшение качества жизни в физической и психической сферах после перевода пациентов в домашние условия. Анализ сложной линейной регрессии показал, что наличие диагноза инфекционного заболевания и сумма баллов физических компонентов (PCS — physical component

summary) являются предикторами изменений в физической сфере качества жизни после перевода пациентов в домашние условия. Длительность предшествующей госпитализации и сумма баллов психических компонентов (MCS — mental component summary) являются предикторами изменения в эмоциональной сфере после перевода в домашние условия [7].

В другом сравнительном исследовании взрослых пациентов, нуждающихся во внутривенном введении антибиотиков, распределили в две сравнимые по основным характеристикам группы. Одна часть больных (38 пациентов) получала лечение в стационаре, другая (44 пациента) — дома. Для оценки качества жизни в этом исследовании применялись опросники SF-36 и PHCS (Perceived Health Competence Scale). Исследование не выявило различий в качестве жизни в сравниваемых группах после окончания лечения. Длительность терапии также существенно не различалась. В целом исследование продемонстрировало хорошую переносимость домашней внутривенной антибактериальной терапии, ее экономическое преимущество (до 50% экономии) и сходные показатели в качестве жизни в сравнении со стационарной внутривенной антибактериальной терапией.

Заключение. В данном обзоре приведен далеко не полный перечень исследований качества жизни, связанных с антимикробной терапией. Однако нельзя отрицать ограниченность общего числа исследований качества жизни и сложность проведения анализа качества жизни при проведении антибиотикотерапии по многим причинам (краткость курса лечения и др.). В то же время благоприятным знаком является то, что в последние годы все чаще (особенно при испытании новых пролонгированных форм антибиотиков, суспензий и т. д.), большое место отводится именно вопросам изменения качества жизни, наряду с клинической эффективностью, переносимостью и фармакоэкономической оценкой. Такой многоцелевой анализ позволит улучшить не только качество медицинской помощи, но и будет способствовать материальной экономии, увеличению приверженности пациентов к лечению и их удовлетворенности от медицинского вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. 2003 г. Гл. 6 (Лекарства и качество жизни).
2. Петрова Н.Н. IV Конференция Международного общества исследования качества жизни. Улучшение качества жизни цель здравоохранения. Нефрология, 1998; 2; 2: 145-146.
3. Gollinelli D. Role of Quality of Life studies in the Reimbursement of Medicines Quality of Life 1998.
4. Формулярная система. Приложение к журналу «Пульмонология», 1994.
5. Rechtweg J.S., Moynuddin R., Houser S.M., Mamikoglu B., Corey J.P. Quality of life in treatment of acute rhinosinusitis with clarithromycin and amoxicillin/clavulanate. Laryngoscope. 2004, May; 114(5):806-10.
6. Foy S.P., Shugars D.A., Phillips C., Marciani R.D., Conrad S.M., White R.P. The impact of intravenous antibiotics on health-related quality of life outcomes and clinical recovery after third molar surgery. J Oral Maxillofac Surg 2004 Jan; 62(1):15-21.
7. Goodfellow A.F., Wai A.O., Frighetto L., Marra C.A., Ferreira B.M., Chase M.L., Nicol R.E., Leong C.A., Tomlinson S., Jewesson P.J. Quality-of-life assessment in an outpatient parenteral antibiotic program. Ann Pharmacother, 2002 Dec; 36(12):1851-5.
8. Quittner A.L., Buu A. Effects of tobramycin solution for inhalation on global ratings of quality of life in patients with cystic fibrosis and Pseudomonas aeruginosa infection. Pediatr Pulmonol. 2002 Apr; 33(4):269-76.
9. Wolter J., Seeney S., Bell S., Bowler S., Masel P., McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomized trial. Thorax. 2002, Mar; 57(3):212-6.
10. Yamaguchi H., Uchino K., Yokoyama H., Matsumoto T., Odagiri S. Use of the antibacterial agent levofloxacin for acute upper respiratory tract infection accompanied by fever. Jpn J Antibiot. 2003 Dec; 56(6):719-36.
11. Torres A., Muir J.F., Corris P., Kubin R., Duprat-Lomon I., Sagnier P.P., Hoffken G. Effectiveness of oral moxifloxacin in standard first-line therapy in community-acquired pneumonia. Eur Respir J. 2003 Jan; 21(1):135-43.
12. Laine L., Dhir V. Helicobacter pylori eradication does not worsen quality of life related to reflux symptoms: a prospective trial. Aliment Pharmacol Ther. 2002 Jun; 16(6):1143-8.
13. Moayyedi P., Feltbower R., Brown J., Mason S., Mason J., Nathan J., Richards I.D., Dowell A.C., Axon A.T. Effect of population screening and treatment for Helicobacter pylori on dyspepsia and quality of life in the community: a randomized controlled trial. Leeds HELP Study Group. Lancet. 2000 May 13; 355(9216):1665-9.
14. Wolter J.M., Cagney R.A., McCormack J.G. A randomized trial of home vs hospital intravenous antibiotic therapy in adults with infectious diseases. J Infect. 2004 Apr; 48(3):263-8.



Российский государственный медицинский университет
КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

с курсом клинической фармакологии и фармакокинетики ФУВ

(зав. кафедрой – профессор, член-корреспондент РАМН

Белоусов Юрий Борисович)

107066, Москва, ул. Новая Басманная, 26

тел. (095) 261-25-90

факс (095) 261-23-08

E-mail: belouspharma@mtu-net.ru

Уважаемые коллеги!

В настоящее время все чаще возникает необходимость в специалистах по клиническим исследованиям лекарственных средств. С этой целью в Российском Государственном Медицинском Университете на базе кафедры клинической фармакологии был организован цикл тематического усовершенствования врачей - «Методика планирования и проведения клинических исследований лекарственных средств». Занятия проводятся ведущими специалистами в области проведения клинических исследований лекарственных средств.

Цель цикла: получить знания, необходимые для планирования и проведения клинических исследований в соответствии с положениями Качественной Клинической Практики (GCP).

Категории слушателей: лекции и прилагающиеся к ним учебные материалы предназначены для обучения врачей-исследователей, сотрудников научно-исследовательских организаций и фармацевтических компаний, занимающихся разработкой и клиническими исследованиями лекарственных средств.

Учебные материалы: все лекционные и учебные материалы созданы и апробированы таким образом, чтобы они сохраняли свою силу независимо от организационной структуры, масштаба или спонсора/заказчика исследований.

Длительность цикла составляет 144 учебных часа. Форма обучения очно-заочная. 77 часов - очное, 77 часов - заочное обучение.

После прохождения цикла курсант получает свидетельство о повышении квалификации государственного образца.

**Справки по телефону (095) 261-25-90,
факсу (095) 261-23-08**

E-mail: belouspharma@mtu-net.ru

Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертонией в России (ПИФАГОР II)

От имени исследовательской группы:

Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова, Д.Ю. Белоусов, А.В. Быков, А.С. Бекетов

Мы выражаем благодарность всем специалистам — со-исследователям, принимавшим посильное участие в исследовании ПИФАГОР: Абросимовой В.Н., Аминева Н.В., Амировой Н.Б., Артамоновой М.Н., Атаевой М.Г., Бажановой Н.О., Баталину В.А., Батудаевой Т.И., Батуриной В.А., Бекулову Т.В., Борисовой П.С., Борисову Г.С., Боровковой Н.Н., Буклещеву И.М., Бурбелло А.Т., Быкову Г.И., Волкову Л.И., Галашевской Л.А., Галяутдинову Г.С., Гончаренко Л.В., Горб Г.И., Еловикову Н.В., Ждакину Н.В., Жмеренецкому К.В., Зырянову Т.С., Иванову Н.В., Казакову И.А., Каморной Е.А., Карпову О.И., Карпову Р.С., Кастанаяну А.А., Кацу Я.А., Келареву Е.Н., Керлаковой Ю.В., Кетовой Г.Г., Колпаковой М.А., Коноваловой С.М., Конради Е.О., Коркиной Е.В., Коротковой Ю.В., Коца Я.И., Кочемасовой В.В., Кратнову А.Е., Крюковой Н.Н., Кузиной В.Б., Латфуллину И.А., Лещинскому Л.А., Лукьянчикову В.Ф., Макарову Т.В., Маркову В.А., Матвееву С.А., Медведеву И.В., Медникову О.И., Мезенцеву Н.С., Миллеру О.Н., Минаеву Н.В., Мирошенкову П.В., Модновой Н.О., Мордовиной В.Ф., Моругову Т.В., Мясодедовой С.Е., Недедову Е.А., Недогоде С.В., Одиянновой Е.Г., Олейниковой В.Э., Олейникову М.В., Омарову Ш.М., Онищенко Е.Г., Островскому А.Б., Павлову Т.Н., Петрову М.М., Пикуш В.Ф., Подзолкову В.И., Подхомутниковой В.М., Поздняковой В.А., Полятыкину Т.С., Прибылову Н.Н., Пьянкову В.А., Реброву А.П., Резнику И.И., Рязakovу В.К., Савиновой В.В., Савинову И.Е., Светашкову Т.П., Серову В.А., Сидоренко Б.А., Слюсарь Т.А., Соколовой И.М., Стальцеву М.Т., Сулейманову С.Ш., Сусликову А.В., Тармонову Л.Ю., Терешенко С.Н., Ткачеву Т.И., Трусову В.В., Уракову А.Д., Уткину В.А., Фатенковой В.Н., Филиппенко Н.Г., Филоненко Г.С., Фокиной Е.Т., Фокину Е.Г., Хохлову А.Л., Чащиной А.В., Черкашиной А.Л., Чернову Ю.Н., Чуршиной А.Д., Шалаевой С.В., Шапошника И.И., Шатрову Н.В., Шепелеву Е.Н., Шилкину Н.П., Шинкареву С.Е., Шляхто Е.В., Штегману О.А., Ягоде А.В., Яковлевой Н.А., Ярмоленко Л.В., Яхонтову Д.А. и многим другим врачам и членам Российского общества клинических исследователей.

В настоящее время сформулированы международные и пересматриваются отечественные рекомендации [7] по лечению больных с артериальной гипертонией (АГ). Однако имеется существенная дистанция между научными фактами и реальной клинической практикой лечения больных с АГ. Для обеспечения эффективного внедрения современных принципов терапии пациентов с АГ в 2002 году в федеральных округах России было организовано фармакоэпидемиологическое исследование ПИФАГОР. I фаза исследования включала проведение систематизированного опроса врачей с целью выявления их приверженности выполнять современные рекомендации [1]. Проведенный фармакоэпидемиологический анализ антигипертензивных препаратов, основанный на опросе врачей разных регионов России, показал хороший уровень их подготовленности. При выборе терапии врачи отходят от изолированного лечения АГ и внедряют в медицинскую практику общую оценку риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Специалисты полагают, что такой общий подход повысит качество и эффективность лечения больных. Однако, несмотря на рекомендации [2, 3, 4] о необходимости использования диуретиков и β -адреноблокаторов в качестве средств первого ряда терапии, ингибиторы АПФ используются врачами гораздо чаще. Современной тенденцией, выявленной в результате опроса врачей, является высокая частота применения комбинированной терапии в лечении больных с АГ. Для улучшения комплаентности лишь небольшая часть врачей использует фиксированные комбинации.

II фаза исследования ПИФАГОР включает проведение систематизированного опроса пациентов с АГ. Целью такого опроса является изучение фармакоэпидемиологии гипотензивных препаратов, а также оценка приверженности больных к лечению АГ, их понимания необходимости постоянной терапии, выполнения всех рекомендаций врача, степени контроля (самоконтроля) за АД, удовлетворенности лечением.

Опрос пациентов представляет собой не менее важное звено, чем опрос врачей, в достижении стратегических задач в лечении АГ. Выявленные в исследовании недостатки могут быть исправлены с помощью различных образовательных программ.

Инициаторы исследования: сотрудники Российского общества клинических исследователей, Российского государственного медицинского университета, НИИ кардиологии им. акад. В.А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П.Павлова.

Цель исследования: изучить приверженность больных АГ лечению в различных регионах России.

Метод исследования: опрос больных АГ с помощью валидизированной анкеты. Анкеты для пациента выдавались и собирались врачом.

Объект исследования: пациенты с АГ, обратившиеся к врачам-терапевтам, кардиологам поликлиник, диагностических и консультативных центров, диспансеров, стационаров, НИИ, военных госпиталей и других медицинских учреждений. Пациенты принимали участие в анкетировании добровольно и анонимно. Анкеты заполнялись и возвращались с июня по ноябрь 2003 г.

Характеристика опрошенных больных.

57,4% больных получили анкету у специалиста-кардиолога, 34,3% — у терапевта, 8,3% у специалистов другого профиля. 53% пациентов заполняли анкету, находясь в стационаре, 28% — в поликлинике.

Средний возраст больных составил 57,1 лет; мужчин — 36,8%, женщин — 54,9%, 8,3% не указали свой пол (табл. 2).

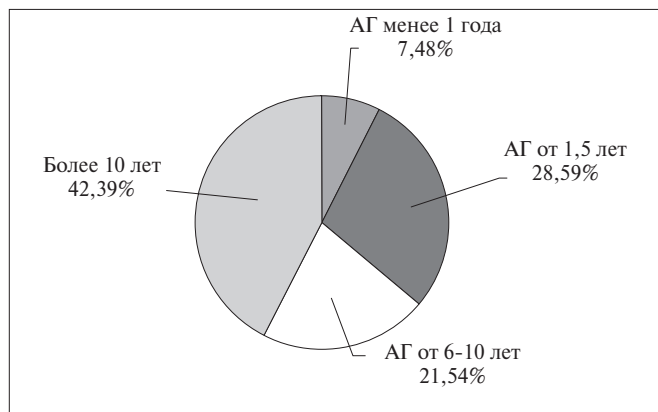
По уровню образования больные примерно одинаково распределились: 1/3 имели среднее, 1/3 среднее специальное и 1/3 высшее образование.

92% опрошенных больных знали о заболевании АГ ранее; у 7,5% — диагноз был поставлен впервые. Анализ длительности АГ показал, что 42,4% больных имеют многолетний стаж заболевания (рис. 1).

При опросе 77% пациентов с АГ сообщили о наличии у них факторов риска и других сопутствующих состояний; причем 57% больных имеют более 1 фактора риска. Наиболее частыми факторами риска были ожирение и гиперхолестеринемия (табл. 1 и 2). 41,3% мужчин и 44% женщин, страдающих АГ, имеют избыточную массу тела, преимущественно I степени ожирения (табл. 2). Наиболее частыми осложнениями были почечная недостаточность, гипертонические кризы, разные формы ИБС и сердечная недостаточность.

Результаты. Главное место в анкете занимали вопросы, характеризующие характер гипотензивной тера-

Распределение больных с АГ по длительности заболевания



пии и комплаентность больных с АГ. 93,6% опрошенных больных принимали гипотензивные препараты, но лишь 62,1% из них проводят постоянную длительную гипотензивную терапию. 31,5% больных принимают гипотензивные препараты (ГП) только по потребности — при плохом самочувствии и повышении уровня АД. Вместе с тем, 91% опрошенных больных в течение последнего месяца принимали ГП.

Большинство больных (89%) проводит гипотензивную терапию по рекомендации врача, лишь 10% самостоятельно принимают решение о своем лечении.

Из 3554 лечатся больных используют для лечения 6470 различных ГП, т.е. 82% из них принимают более 1 препарата и среднее количество ГП составляет 1,72 на 1 больного.

Анализ доли различных классов ГП в общей структуре и частоты их применения показал, что основу лечения больных с АГ составляют ингибиторы АПФ — 40% и 72,6%, соответственно (рис. 2 и 3). Другие 3 класса ГП — β -адреноблокаторы, диуретики и антагонисты кальция — используются в 2 раза реже: доля в общей структуре каждого из них не более 18%, а частота применения не превышает 34%. Препараты центрального механизма действия используют 14% больных (рис. 3). Фиксированные комбинации ГП используют 6,3% больных. Антагонисты рецепторов АТII и α -адреноблокаторы применяют менее 1% больных.

Информированность больных с АГ о наличии факторов риска и осложнений АГ

Факторы риска	Осложнения АГ
- Ожирение - 55,3% (по уточненным данным - 42,71% по ИМТ, см. табл. 2) - Повышенный холестерин - 35,9% - Сахарный диабет - 14% - Другие заболевания - 9,4% - Подагра - 4,6% - Не знают - 22%	- Почечная недостаточность - 36% - Гипертонический криз - 30,9% - Стенокардия - 23% - Сердечная недостаточность - 14,5% - Инфаркт миокарда - 10,2% - Инсульт - 4,6% - Кровоизлияние в сетчатку глаза - 4% - Другие - 3,7% - Не знают - 5,4%

Таблица 2

Уточненные данные ИМТ*

Пол	Мужчины (n=1328)		Женщины (n=1979)		Пол не указан (n=298)		Всего (n=3605)	
Показатели	Кол-во (абс.)	%	Кол-во (абс.)	%	Кол-во (абс.)	%	Кол-во (абс.)	%
Ниже нормы ($<18,5 \text{ кг/м}^2$)	56	4,22	158	7,98	17	5,70	231	6,41
Норма (от 18,5 до 25 кг/м^2)	722	54,37	952	48,11	160	53,69	1834	50,87
I степень ожирения (от 25 до 29 кг/м^2)	443	33,36	636	32,14	91	30,54	1170	32,45
II степень ожирения (от 30 до 34 кг/м^2)	83	6,25	170	8,59	21	7,05	274	7,60
III степень ожирения (от 35 до 39 кг/м^2)	11	0,83	45	2,27	5	1,68	61	1,69
IV степень ожирения [морбидное] ($> 40 \text{ кг/м}^2$)	13	0,98	18	0,91	4	1,34	35	0,97
Ср. значение массы тела, кг	81,07 (+/-18,82)		81,05 (+/-18,87)		81,53 (+/-17,78)		81,05 (+/-18,87)	
Ср. значение роста, см	164,06 (+/-20,70)		163,95 (+/-20,88)		165,41 (+/-14,25)		163,95 (+/-20,88)	
Ср. возраст, лет	57,15 (+/-18,29)		57,05 (+/-18,31)		57,05 (+/-18,07)		57,05 (+/-18,31)	

Примечание. * ИМТ – индекс массы тела, рассчитывался только у больных указавших в анкете рост и вес; другие данные пропускаялись.

Наиболее часто используются 10 торговых наименований ГП; их удельная доля в общем количестве ГП составляет 56% (табл. 3). В этот список вошли два «устаревших» ГП – Адельфан-Эзидрекс и Клофелин, который используют около 12% опрошенных больных.

Класс ингибиторов АПФ представлен 10 препаратами, среди них 66% приходится на эналаприл в виде 11 торговых наименований (из них 38% оставляет Энап (КРКА), 33% – Эналаприл). Второе место среди ингибиторов АПФ занимают лизиноприл и каптоприл (их доли составляют 8,6% и 8,2%, соответственно); доля периндоприла и фозиноприла меньше 4%, соответственно. Остальные препараты из класса иАПФ используются больными редко. Доля комбинированных

препаратов, содержащих ингибиторы АПФ, составила менее 5% (рис. 4).

Класс β-адреноблокаторов представлен 8-ю МНН препаратами, среди которых доминируют два – атенолол (его доля 38%) и метопролол (его доля 28%) (рис. 5). Атенлолол представлен 2 торговыми наименованиями, среди которых 97% составляет атенолол. Метопролол представлен 5-ю торговыми формами, из них 66% приходится на Эгилок (фирмы Эгис). В 2 раза реже больные принимают бисопролол и пропранолол (их доли 11,9% и 11,2%, соответственно). Другие β-адреноблокаторы (небиволол, бетаксолол, соталол, талинолол) используются редко (их доля не более 2%). 7,5% представляют комбинированные препараты β-адреноблокаторов.

Рис. 2

Общая структура гипотензивных препаратов, принимаемых пациентами с АГ

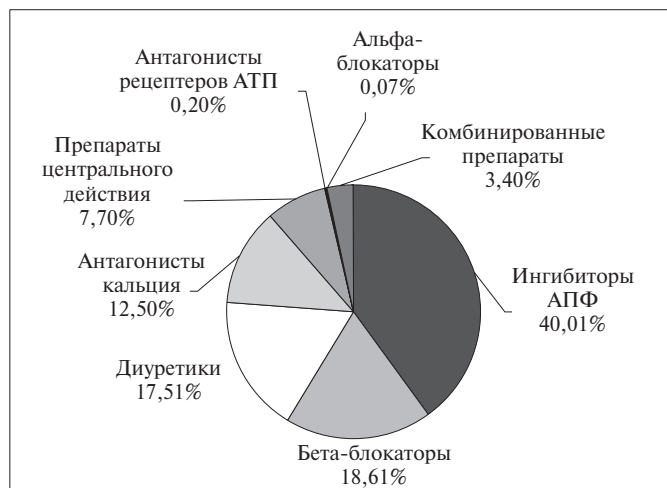


Рис. 3

Частота применения различных классов ГП пациентами с АГ

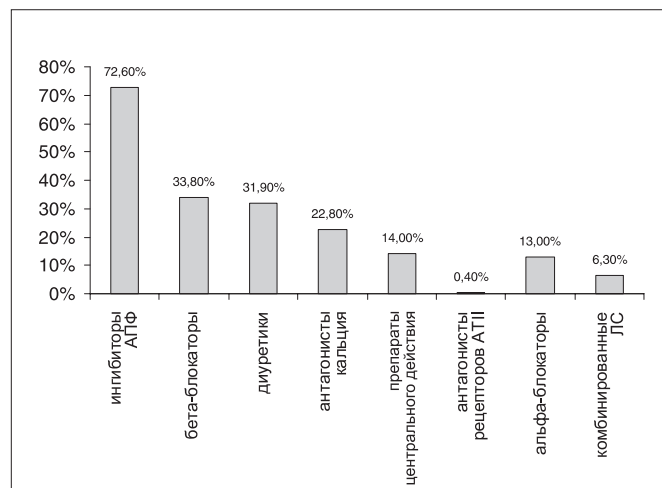


Таблица 3

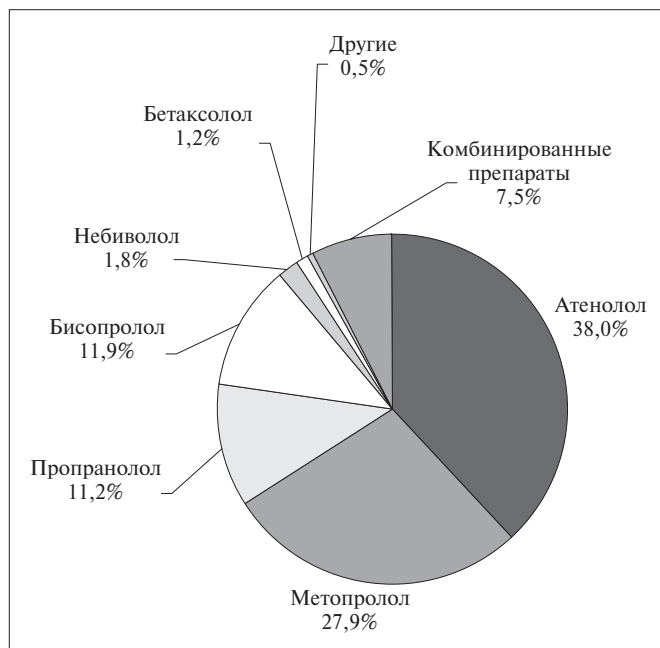
Характеристика 10 наиболее часто применяющихся ГП

Препараты	% от общего количества принимаемых ГП
Энап	17,90
Эналаприл	15,67
Атенолол	12,59
Гипотиазид	12,14
Индап	6,79
Энам	6,42
Эгилок	6,35
Адельфан-Эзидрекс	5,92
Диротон	5,79
Клофелин	5,63

Класс диуретиков представлен 6-ю препаратами, при этом два препарата — индапамид и гипотиазид — составляют 87% (рис. 6). Больные используют 3 торговых названия индапамида, среди которых 50% составляют дженерик — *Индап* (Про. Мед., Чехия) и 36% — оригинальный препарат *Арифон* (компания Сервье). В класс диуретических средств, использующихся пациентами с АГ, попали такие препараты, как Фуросемид, Верошпирон, Триампур и Диакارب, которые не относятся к рекомендуемым для лечения АГ, но могут быть оправданы наличием у больных сопутствующей сердечной недостаточности (так, 14,5% опрошенных пациентов с АГ указали на имеющуюся у них сердечную недостаточность).

Класс антагонистов кальция представлен 5-ю препаратами, при этом подавляющее большинство (88%) составляют I поколение — *нифедипин* → *верапамил* → *дилтиазем* и около 10% — их ретардные лекарственные формы (рис. 7). Доля пролонгированных антагонистов кальция, относящихся к III поколению, невелика — всего 12,7%. Больные используют для лечения 4 торговых наименований амлодипина. Суммарная доля всех длительно действующих препаратов антагонистов кальция достигает только 22,5%, а большая часть отно-

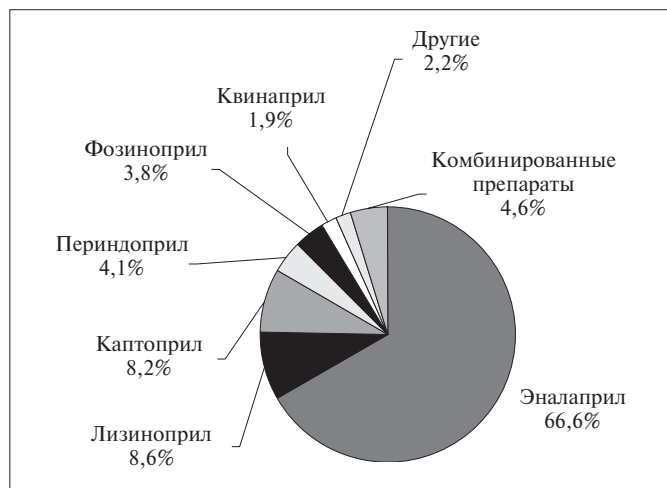
Структура препаратов класса β -адреноблокаторов, принимаемых пациентами с АГ



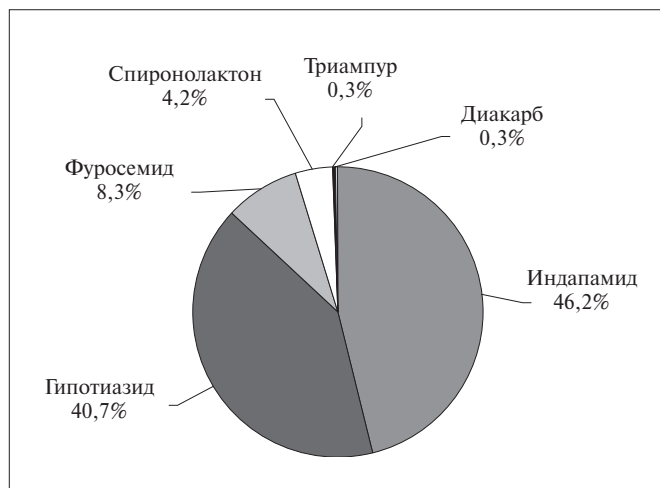
сится к препаратам короткого действия, которые не рекомендуется использовать для длительной терапии АГ, а отдаленная безопасность их не доказана.

К классу препаратов центрального механизма действия, используемых пациентами с АГ, относится ряд «устаревших» лекарств (Клофелин, Допегит, Адельфан-Эзидрекс, Кристепин, Трирезид К) и агонисты I₁-имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин), удельная доля которых составляет 5% (рис. 8). К сожалению 13% больных с АГ продолжают применять «устаревшие» препараты, в категории которых доминируют Клофелин и Адельфан-Эзидрекс. По данным настоящего опроса эти два препарата вошли в десятку наиболее использующихся ГП.

Структура препаратов класса ингибиторов АПФ, принимаемых пациентами с АГ



Структура препаратов класса диуретиков, применяемых пациентами с АГ



Оценка эффективности гипотензивной терапии и комплаентности больных проводилась по уровню АД. На момент заполнения анкеты средний уровень АД у больных достиг 141,7/87,4 мм рт.ст., но у 57,7% больных уровень АД превышал рекомендуемое целевое значение (<140/90 мм рт.ст.). Самооценка больными эффективности проводимого лечения показала, что 67% из них считают лечение эффективным, 28% — малоэффективным, и 8% — неэффективным (рис. 9). Значит, треть пациентов требует повышенного внимания врачей для выяснения причин неэффективного лечения и коррекции гипотензивной терапии. В целом, 88,2% больных удовлетворены оказываемой помощью по лечению АГ.

А часто ли больные с АГ обращаются за помощью к врачам в реальной практике? Оказалось, что 27% ежемесячно посещают врача, 34% — только 1 раз в 3-6 месяцев, а 31% — крайне редко обращается к врачу (рис. 10), что не способствует проведению эффективной гипотензивной терапии.

Нами анализировались не только частота обращения пациентов с АГ к врачу, но также цель посещения. 42% больных обращаются к врачу по поводу лечения, 43,4% — для проведения обследования, включая измерение АД (рис. 11).

В 97% случаев пациенты получают рекомендации по лечению, включая рекомендации по режиму дозирования и особенностям приема ГП, о возможных нежелательных эффектах, тактике применения ГП при высоком уровне АД (рис. 12).

Не менее важным для достижения эффективности лечения АГ является умение больных проводить самоконтроль уровня АД. Около 40% больных умеют проводить измерение АД и еще 33% привлекают к измерению АД других лиц; однако 12% больных вообще не измеряют у себя АД (рис. 13).

Стоимостные характеристики терапии АГ. Представ-

ляет интерес вопросы обеспеченности больных ГП и их экономические возможности, что нашло отражение в анкетах.

75% больных самостоятельно покупают ГП за полную стоимость и еще для 6% ГП покупают родственники (рис. 14). В реальной практике бесплатно/со скидкой лекарства получают только 15% больных.

На вопрос о количестве ежемесячных расходов на приобретение ГП 73% больных назвали сумму до 500 рублей (рис. 15), из них 39% тратят от 200 до 500 рублей. Свыше 500 руб. могут позволить себе только 18% больных. Лишь 5% опрошенных пациентов могут израсходовать на свое лечение более 1 тысячи рублей в месяц.

В исследовании ПИФАГОР II были рассчитаны стоимостные показатели терапии АГ в РФ. Для этого использовались оптовые цены препаратов одной из самой крупной дистрибьюторской фирмы — «ЦВ Протек» за 27.02.2004 г. (курс 29,08 руб./\$USA) [5], которые не учитывали всех торговых наценок аптечной сети и посредников. Так, по оценкам специалистов, средняя розничная наценка по России составляет 30% [6]. При отсут-

Рис. 8

Структура препаратов центрального механизма действия, принимаемых пациентами с АГ



Рис. 7

Структура препаратов класса антагонистов кальция, принимаемых пациентами с АГ

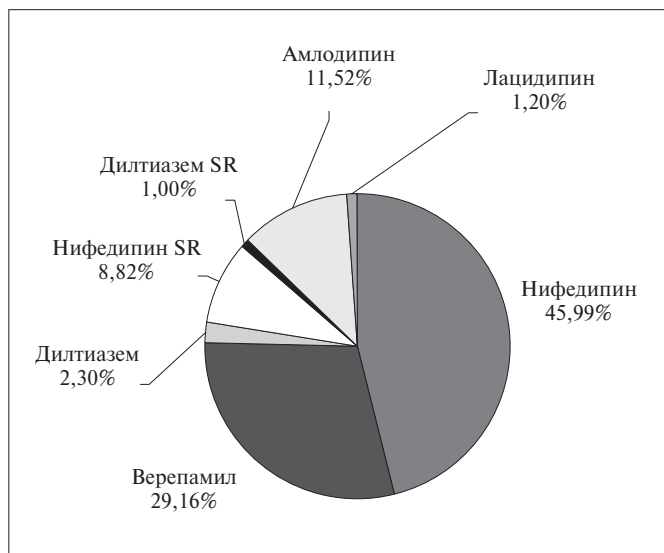


Рис. 9

Эффективность лечения АГ



ствии записей по дозам и количеству приемов данные пропускались. Если в опросниках больные указывали количество приемов в день, то в качестве расчетных брались *наименьшие дозы и цены*. За базовую стоимость препаратов, указанных больными в международных непатентованных названиях (МНН) выбирались предложения наиболее *недорогих генериковых компаний*.

Авторы отчета подчеркивают, что полученные результаты занижены и служат лишь полезной ориентировкой в вопросах затрат пациентов на гипотензивные препараты.

Популяция больных, охваченных фармакоэпидемиологическим исследованием ПИФАГОР II (3798 чел.), потратила (в оптовых ценах «ЦВ Протек») на терапию АГ в среднем более 243,7 тыс. долларов США в год, а на *одного* пациента в среднем **64,18\$ США или 1866 руб. в год (около 155 руб. в мес.)**. Эти данные согла-

Рис. 10

Частота обращения больных с АГ к врачу

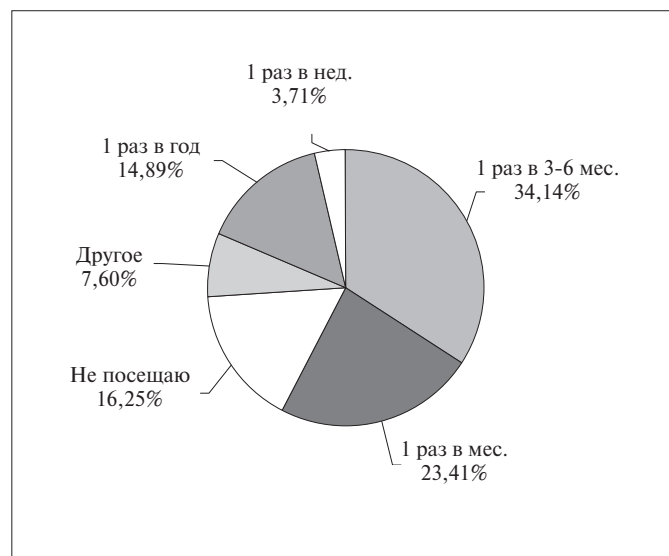


Рис. 11

Причины обращения пациентов с АГ к врачу

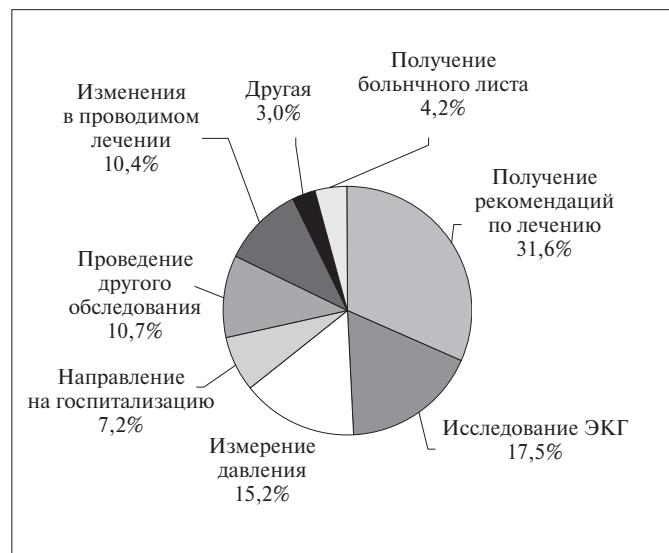


Рис. 12



суются с характеристикой ежемесячных расходов больных на приобретение ГП (рис. 15).

Наибольшие затраты приходятся на ингибиторы АПФ — около 51% (см. табл. 4). Другие классы препаратов (диуретики, антагонисты кальция и β -адреноблокаторы) практически равнозначно распределились по затратным показателям. На их долю пришлось около 42%. Больным мало назначают блокаторы рецепторов АТГ и α -адреноблокаторы.

Лидеры фармацевтического рынка ГП — **ингибиторы АПФ**. В денежном эквиваленте эналаприл занимает доминирующее положение (около 56% трат больных АГ на лекарства). *Энап* (фирмы КРКА) — «фаворит» ГП в исследовании ПИФАГОР.

Другие ингибиторы АПФ (*лизиноприл* → *каптоприл* → *периндоприл* → *фозиноприл* → *квинаприл* → *моксиприл* → *спираприл* → *трандолаприл*) «берут из кармана» потребителя не более 30% материальных средств (рис. 16).

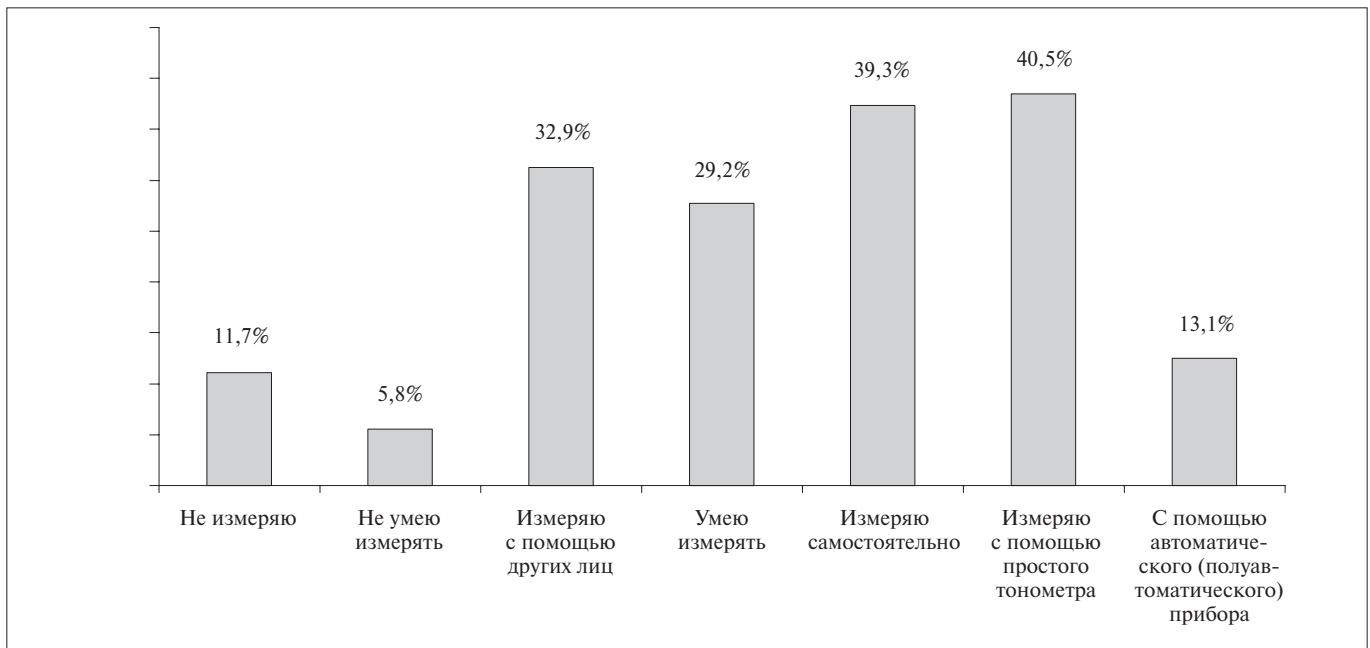
Второй, по объему продаж ингибитор АПФ, — дженериковый *лизиноприл* — *Диротон* (фирмы Геден Рихтер), огромные маркетинговые усилия которой позволили широко внедрить его в РФ.

При анализе минимизации годовых затрат (СМА) на терапию АГ ингибиторов АПФ картина распределилась следующим образом. Самые дешевые ингибиторы АПФ, распределенные по МНН, — это дженерики эналаприла. Далее по возрастанию стоимости следуют *каптоприл* → *лизиноприл* → *фозиноприл* → *моксиприл* → *квинаприл* → *периндоприл* → *спираприл* → *трандолаприл*. При анализе торговых наименований препараты выстроились следующим образом: *Эналаприл* → *Инворил* → *Каптоприл* → *Энам* → *Берлиприл* → *Энап* → *Эднит* → *Лизорил* → *Диротон* → *Капотен* → *Моноприл* → *Ренитек* → *Мозкс* → *Аккупро* → *Престариум* → *Квадроприл* → *Гонтек*.

Однако большинство пациентов с АГ (74%) могут себе позволить потратить на ГП не более 500 рублей в месяц (в розничных ценах). В эту ценовую нишу попадают лишь некоторые препараты из класса ингибиторов АПФ:

Рис. 13

Умение проводить самоконтроль АД



- *эналаприл* – Эналаприл (много производителей), Инворил (Ранбакси Лабораториес), Энам (Др. Редди`с Лабораториес), Берлиприл (Берлин-Хеми), Энап (КРКА), Эднит (Гедеон Рихтер);
- *каптоприл* – Каптоприл (много производителей), Капотен (Бристоль-Майерс Сквибб/Акрихин);
- *лизиноприл* – Лизорил (Ипка Лабораториес) и Диротон (Гедеон Рихтер).

Диуретики. Занимают второе место в затратах на терапию АГ (14%) (см. табл. 4). Класс диуретиков представлен 7-ю препаратами. Индапамид стал лидером продаж диуретиков – более 62% объема от всех диуретических средств для лечения АГ, «потеснив» с рынка другие диуретики (гипотиазид, верошпирон, фуросемид и т.д.) (рис. 17). Наиболее больший объем продаж приходится на *Арифон* (Сервье).

При СМА-анализе терапии АГ диуретиками карти-

на распределилась следующим образом. Диуретики, распределенные по МНН, – *фуросемид*, далее следуют *ацетазоламид* → *гидрохлортиазид*/триамтерен → *спиронолактон* → *индапамид* → *гипотиазид* → *верошпирон*. При анализе торговых наименований ситуация следующая: *Фуросемид* → *Лазикс* → *Диакارب* → *Триампур-композиум* → *Альдактон* → *Индапамид* → *Индап* → *Гипотиазид* → *Верошпирон* → *Арифон*.

Однако большинство пациентов АГ могут себе позволить лишь следующие диуретики:

- Индапамид (много производителей);
- Индап (Про.Мед., Чехия);
- Гипотиазид;
- а также Фуросемид, Лазикс, Альдактон, Диакارب, Триампур-композиум и Верошпирон, которые не

Рис. 14

Пути приобретения ГП пациентами с АГ

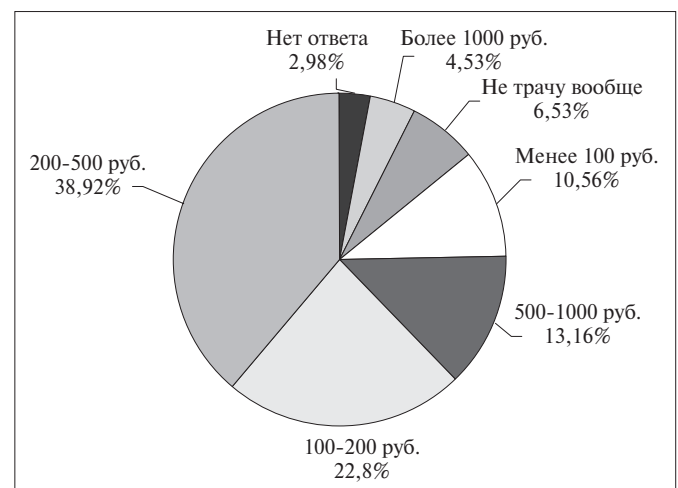


Рис. 15

Характеристика ежемесячных расходов на приобретение ГП

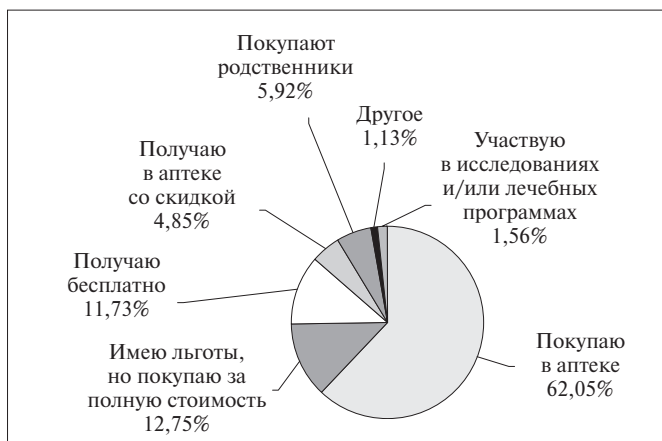


Таблица 4

Классы препаратов и затраты пациентов в год
в исследовании ПИФАГОР II

Классы препаратов	Доля, %
иАПФ	50,97
диуретики	14,56
антагонисты кальция	14,19
β-адреноблокаторы	12,99
препараты с центральным механизмом действия	4,23
комбинированные препараты	2,22
блокаторы рецепторов АТII	0,56
α-адреноблокаторы	0,27
ИТОГО стоимость в год, долл. США	\$243 742

относятся к рекомендуемым для лечения АГ, но могут быть оправданы наличием у больных сопутствующей сердечной недостаточности.

Антагонисты кальция занимают третье место в затратах на терапию АГ (14%) (см. табл. 4). Рынок антагонистов кальция по МНН представлен шестью препаратами. Наибольшие затраты приходятся на амлодипин – около 45% – *Норваск* (Пфайзер) и *Нормодипин* (Гедеон Рихтер) (рис. 18).

При СМА-анализе по МНН на терапию АГ антагонистами кальция получилась следующая картина: *нифедипин* → *верапамил* → *дилтиазем* → *фелодипин* → *амлодипин* → *лацидипин*. При анализе торговых наименований ситуация следующая: *Нифедипин* → *Никардия* → *Верапамил* → *Кордафен* → *Кордафлекс* → *Коринфар* → *Финоптин* → *Дилтиазем* → *Кордипин* → *Нифекард* → *Амловас* → *Изоптин* → *Калчек* → *Нормодипин* → *Адалат* → *Плендил* → *Лаципил* → *Алтиазем РР* → *Норваск*.

Однако большинство пациентов АГ (74%) могут себе позволить лишь антагонисты кальция из групп:

- *Нифедипина* – Нифедипин (много производителей), Никардия (Юник Фармацевтикалс Лабораториес), Кордафен (Польфа), Кордафлекс (Эгис), Коринфар (АВД), Кордипин (КРКА), Нифекард

(Лек);

- *Верапамила* – Верапамил (много производителей), Финоптин (Орион Корпорейшен);
- *Дилтиазема* – Дилтиазем (много производителей).

β-адреноблокаторы занимают четвертое место в затратах на терапию АГ (13%). Лидерами являются метопролол и бисопролол (более 60% затрат пациентов на β-адреноблокаторы) (рис. 19). Другие препараты распределились следующим образом: *небиволол* → *атенолол* → *бетаксолол* → *пропранолол* → *соталол* → *талинолол*.

Наибольшие затраты пришлись на препараты *Эгилок* (Эгис) – он вошел в 10 наиболее часто назначаемых ГП (табл. 3) и *Небилет* (Берлин-Хеми).

При СМА-анализе терапии АГ β-адреноблокаторами препараты расположились так: самые дешевые β-адреноблокаторами, распределенные по МНН: *атенолол* → *пропранолол* → *метопролол* → *талинолол* → *соталол* → *бисопролол* → *бетаксолол* → *небиволол*. При анализе торговых наименований ситуация следующая: *Хайпотен* → *Анаприлин* → *Атенолол* → *Эгилок* → *Метопролол* → *Метокард* → *Корданум* → *Обзидан* → *Соталекс* → *Корвитол* → *Конкор* → *Сотагексал* → *Локрен* → *Беталок* → *Небилет*.

Однако большинство пациентов АГ могут себе позволить лишь β-адреноблокаторы из группы:

- *Атенолола* – Хайпотен (Хикма Фармацевтикалс), Атенолол (много производителей);
- *Пропранолола* – Анаприлин (Акрихин) и Обзидан (Исис Фарма);
- *Метопролола* – Эгилок (Эгис), Метопролол (много производителей), Метокард (Полфарма), Корвитол (Берлин-Хеми);
- *Талинолола* – Корданум (АВД);
- *Соталолола* – Соталекс (Бристоль-Майерс Сквибб);
- *Бисопролола* – Конкор (Мерк).

Препараты с центральным механизмом действия несущественно влияют на стоимость терапии АГ – около 4% затрат на все препараты (рис. 20). Наиболее

Ингибиторы АПФ. Денежное выражение в год

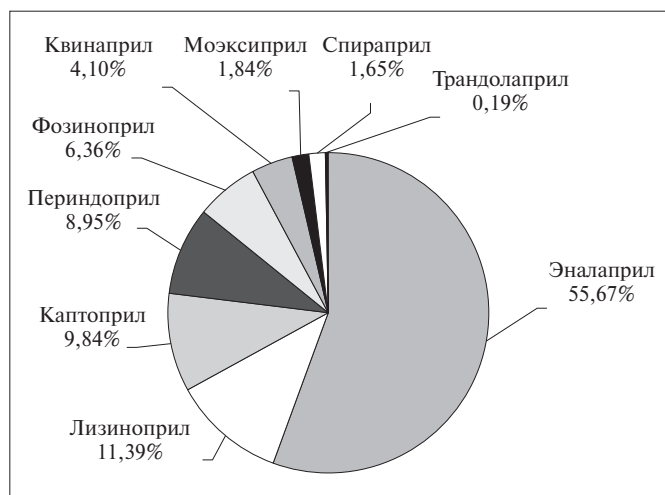


Рис. 16

Диуретики. Денежное выражение в год

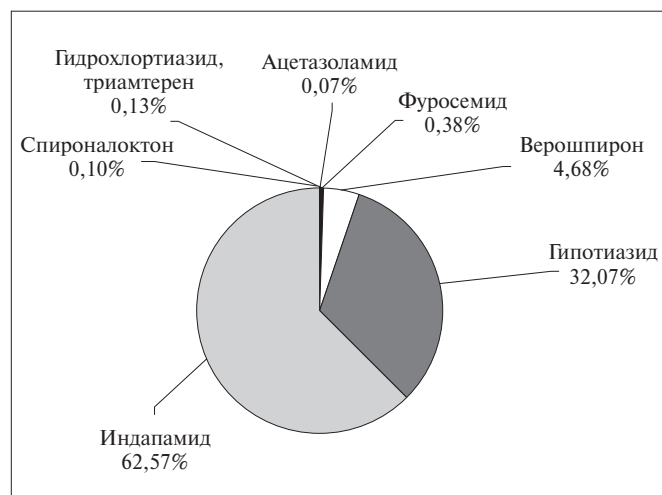


Рис. 17

затратным оказался рилменидин (*Альбарел*, фирмы *Эгис*).

При анализе минимизации годовых затрат по торговым наименованиям на терапию АГ препаратами центрального действия ситуация сложилась в следующую сторону: *Клофелин* → *Адельфан-эзидрекс* → *Кристепин* → *Трирезид К* → *Сиднофарм* → *Донегит* → *Физиотенз* → *Альбарел*.

Однако многие пациенты с АГ могут себе позволить лишь «устаревшие» препараты: *Клофелин*, *Адельфан-Эзидрекс*, *Кристепин*, *Трирезид К*, а из агонистов I₁-имидазолиновых рецепторов — *Сиднофарм* (*Фармахим*).

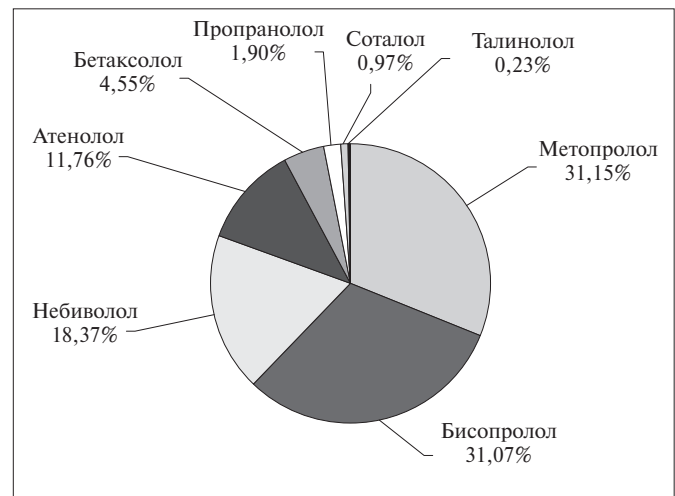
На долю **комбинированных препаратов** приходится всего около 2% затрат пациентов на терапию АГ. Наиболее весомые затраты приходится на *Нолипрел* (*Сервье*) (рис. 21). Другой препарат — *Тенорик* (*Инка*), занимает 34% затрат больных на комбинированные препараты для лечения АГ.

При анализе минимизации годовых затрат на терапию АГ комбинированными препаратами самые дешевые комбинированные препараты для лечения АГ распределились таким образом: *атенолол/хлорталидон* → *индапамид/периндоприл* → *эналаприл/гидрохлортиазид* → *гидрохлортиазид/лосартан*. При анализе торговых наименований ситуация повернулась в другую сторону: *Тенорик* → *Нолипрел* → *Ко-ренитек* → *Гизаар*.

Однако большинство пациентов АГ могут себе позволить только комбинацию *атенолол/хлорталидон* — *Тенорик* (*Инка*).

На **блокаторы рецепторов АТII** приходится всего 0,6% затрат на терапию АГ. Наибольшая стоимость — у *лосартана* (*Козаар*, фирмы *Мерк*, *Шарп* и *Доум*). *Эпросартан* (*Теветен*, фирмы *Солвей Фарма*) занимает около 31% трат населения на блокаторы рецепторов АТII (рис. 22).

Рис. 19
β-адреноблокаторы. Денежное выражение в год



При анализе минимизации годовых затрат на терапию АГ блокаторами рецепторов АТII картина распределилась следующим образом. Самый дешевый блокатор рецепторов АТII, применяемый для лечения АГ — *эпросартан* (*Теветен*, фирмы *Солвей Фарма*).

К сожалению, блокаторы рецепторов АТII не вписываются в финансовые возможности большинства пациентов с АГ.

α-адреноблокаторы. Назначают их редко, поэтому они занимают скромную нишу фармацевтического рынка гипотензивных средств (всего 0,27%) и представлены *Доксазозином* — *Кардура* (*Пфайзер*) (80,7%) — и *Тонокардином* (*Плива*) (19,2%) — являющимся наиболее недорогим из этого класса ГП.

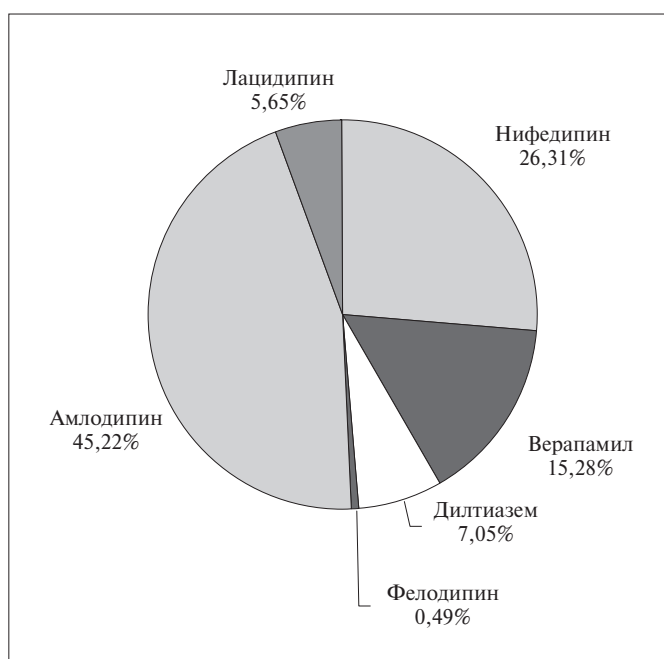
α-адреноблокаторы также не вписываются в финансовые возможности пациентов с АГ.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РАССУЖДЕНИЯ

Часть представленных исследовательских материалов фармакоэпидемиологического исследования ПИ-ФАГОР II указала на существующие недостатки и проблемы в медикаментозной терапии АГ в РФ и отличия от других стран, таких как страны Европейского Сообщества и США, рекомендации которых широко используются российской медицинской общественностью. Сравнение результатов двух опросов (ПИФАГОР I [1] и ПИФАГОР II [данная статья]), позволила выявить общие тенденции и различия в использовании гипотензивных препаратов.

В фармакоэпидемиологическом исследовании ПИ-ФАГОР II была опрошена репрезентативная популяция больных с АГ. Средний возраст больных АГ составил 57 лет. Около половины больных имеют многолетний стаж заболевания. Большинство опрошенных больных с АГ сообщают о наличии у них факторов риска, при-

Рис. 18
Антагонисты кальция. Денежное выражение в год



чем половина пациентов имеет более одного фактора риска; чаще встречается ожирение. Наиболее частые осложнения АГ — почечная недостаточность, гипертонические кризы и ИБС. Практически все больные принимают гипотензивную терапию, но лишь 62% из них проводят ее постоянно и длительно, и только 42% достигают целевого уровня АД. Большинство больных получают терапию по рекомендации врача, лишь 10% самостоятельно принимают решение о своем лечении. Около 2/3 из них проводят постоянную и длительную гипотензивную терапию. Треть больных принимают ГП только по потребности — при плохом самочувствии и повышении уровня АД. Вместе с тем, большинство опрошенных в течение последнего месяца принимали ГП. 82% больных принимают более одного ГП — в среднем 1,7 ГП на одного больного.

Подавляющее большинство больных с АГ демонстрируют высокую мотивацию для обращения к врачу.

Сопоставление таких показателей как доля больных с АГ, принимающих постоянную гипотензивную терапию, достижение целевого уровня АД с комплаентностью и мотивацией больных, их самооценкой эффективности лечения свидетельствуют о том, что более трети пациентов требуют повышенного внимания врачей для выяснения причин неэффективного лечения и коррекции гипотензивной терапии, и обучения врачам пациентов измерению АД в домашних условиях.

Улучшить контроль за уровнем АД можно. Во-первых, каждый врач должен обучить пациента измерению АД дома. Во-вторых, больной должен купить аппарат для измерения АД. Эти меры помогут улучшить индивидуальный контроль за АГ, в том числе самоконтроль больных, повысить мотивацию больных к лечению, к достижению условных значений АД, и в результате снизить частоту осложнений этого серьезного заболевания.

Анализируя общую структуру ГП, используемых врачами и пациентами, необходимо отметить сопоставимость результатов ПИФАГОР I и ПИФАГОР II. Так,

Рис. 20
Препараты с центральным механизмом действия.
Денежное выражение в год

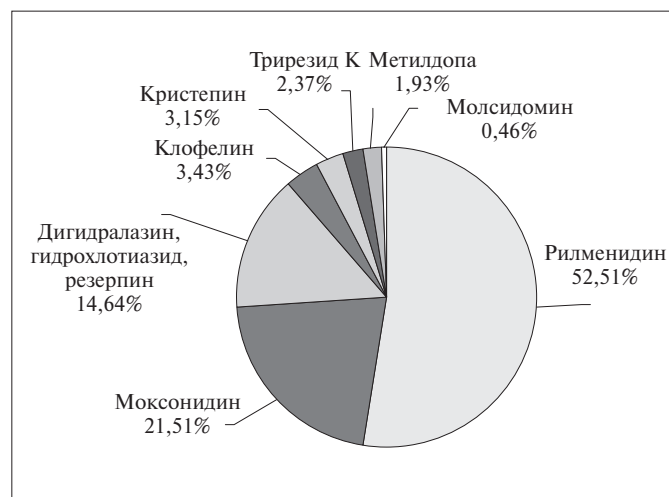


Рис. 21
Комбинированные препараты. Денежное выражение в год

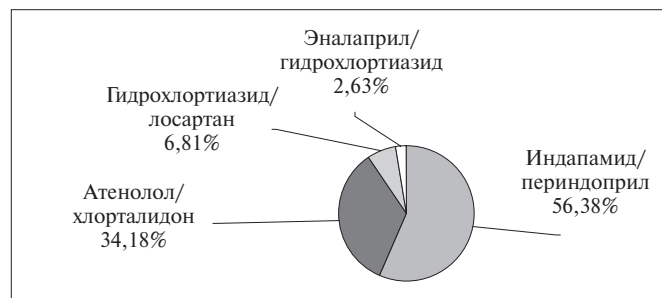
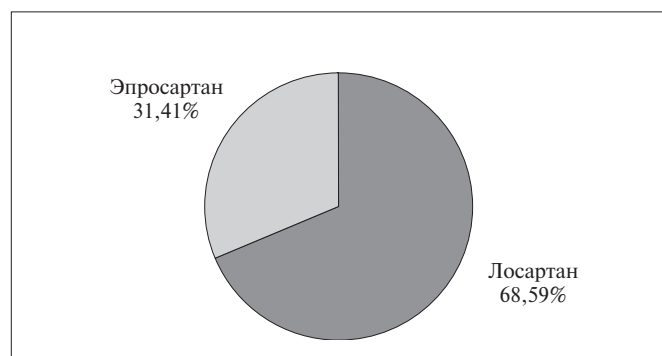


Рис. 22
Блокаторы рецепторов АПФ. Денежное выражение в год



центральное место среди различных классов ГП занимают ингибиторы АПФ. Существенно меньшая доля остальных трех классов ГП: β -адреноблокаторы $\rightarrow$ диуретики $\rightarrow$ антагонисты кальция.

Ингибиторы АПФ — лидеры среди гипотензивных препаратов. Эналаприл — базовый ГП и АПФ. Результаты ПИФАГОР I не позволяли интерпретировать столь высокую приверженность врачей к назначению ингибиторов АПФ. В исследовании ПИФАГОР II была получена недостающая информация по характеристике больных, обращающихся к врачам. По данным опроса пациентов было установлено, что около трети из них имеют осложнения, которые являются показанием к использованию ингибиторов АПФ. Однако все равно такая высокая интенсивность использования ингибиторов АПФ может быть оправдана лишь косвенно.

Из класса β -адреноблокаторов атенолол и метопролол больше всего предпочитают как врачами, так и больными АГ (более трети назначений β -адреноблокаторов). Другие β -адреноблокаторы используются редко.

В классе **диуретиков** доминируют гипотиазид и индапамид.

Анализируя структуру класса **антагонистов кальция** были выявлены неблагоприятные тенденции в реальной практике лечения больных. Подавляющее большинство антагонистов кальция составляют препараты I-го поколения — короткого действия, однако их не рекомендуют использовать для длительной терапии, и их отдаленная безопасность не доказана. Доля антагонистов кальция пролонгированного действия,

которые рекомендуются для длительной гипотензивной терапии, составила лишь четверть из всех назначений антагонистов кальция. Доля антагонистов кальция III-го поколения невелика, основной представитель — *амлодипин*.

Сходные результаты получены по частоте назначения врачами *препаратов с центральным механизмом действия* и частоте применения их пациентами с АГ. 13% больных АГ продолжают применять «устаревшие» лекарства. Другие препараты с центральным механизмом действия — агонисты I₁-имидазоловых рецепторов (моксонидин и рилменидин) — используются чрезвычайно редко.

Блокаторы рецепторов АПГ и α-адреноблокаторы используются мало.

Около половины затрат на гипотензивную терапию приходится на ингибиторы АПФ. Экономические возможности пациентов с АГ в российских условиях скромные. 15% больных АГ в РФ получают ГП бесплатно и/или со скидкой. На вопрос о количестве ежемесячных расходов на приобретение ГП 2/3 больных назвали сумму до 500 рублей. Лишь около 5% опрошенных пациентов могут израсходовать на свое лечение более 1 тысячи рублей в месяц. В среднем южной АГ в РФ тратит в оптовых ценах около 64 долларов США в год (5,3\$ в месяц). В эту «покупательскую корзину» попадают только недорогие, «устаревшие», либо дженериковые препараты из классов: *ингибиторов АПФ* — эналаприл, каптоприл и лизиноприл; *диуретиков* — индапамид и гипотиазид; *антагонистов кальция* — нифедипин, верапамил и дилтиазем; *β-адреноблокаторов* — атенолол, пропранолол, метопролол, талинолол, соталол и бисопролол; *препаратов с центральным механизмом действия* — лишь «устаревшие» препараты, низкая цена которых «подкупает» многих больных. Из *комбинированных препаратов* — наиболее доступна для пациентов комбинация атенолол/хлорталидон.

Таким образом, подавляющее большинство пациентов с АГ в России по своим финансовым возможностям могут себе позволить только дженерики и/или малоэффективные или «устаревшие» препараты.

На российском фармацевтическом рынке большинство фармацевтических фирм, в своих маркетинго-

вых разработках, а также разработчики Национального Проекта II-го пересмотра рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии, должны учитывать ограничение покупательской способности российского общества (ориентир — 5-8 долларов США в месяц в оптовых ценах на одного пациента с АГ). Препараты с ценой превышающей этот диапазон будут предназначены лишь для узкой популяции больных.

Результаты проведенного исследования показали, как выглядит лечение АГ в РФ в реальной клинической практике. Часть пациентов получают вполне адекватное лечение, однако на большом проценте респондентов виден «отпечаток» российских социально-экономических условий. Даже при доступности в аптечной сети современных эффективных препаратов, продолжают использоваться малоэффективные «лекарства для бедных», то есть те препараты, которые следовало бы «удалить» с российского фармацевтического рынка, но, к сожалению, это пока не претворяется в жизнь.

Изменению сложившейся ситуации может способствовать обучение измерению АД в домашних условиях.

Для того чтобы ответить на другие вопросы, связанные с терапией АГ и определить необходимость включения/исключения препаратов в/из национальных рекомендаций тех или иных ГП назрела необходимость проведения полномасштабного всероссийского фармакоэпидемиологического исследования эффективности и безопасности применения тех или иных классов и отдельных групп ГП, а также изучения терапевтической эквивалентности различных лекарств для лечения АГ, с учетом фармакоэкономической составляющей терапии в РФ. Для этого следует разработать и валидировать соответствующие опросники как для врачей, так и для больных (или адаптировать зарубежные) и внедрить их в России с широкой публикацией полученных данных исследований.

Мы будем надеяться, что фармакоэпидемиологическое исследование ПИФАГОР даст некоторые ориентиры в разработке Национальных рекомендаций и реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю. Аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первое российское фармакоэпидемиологическое исследование артериальной гипертензии. Качественная клиническая практика №3 2002 г. стр.47-53
2. Национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Всероссийское научное общество кардиологов. Российский национальный конгресс кардиологов, Москва, 11 октября 2001 г. www.cardiolog.ru/medical/recom_artgip.asp;
3. World Health Organization/International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension, WHO/ISH Guidelines Subcommittee, 1999;
4. The Seventh Report of Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, 2003. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute Report
5. Прайс-лист «ЦВ Протек», за 27.02.2004 г., www.protek.ru
6. Крестинский Ю.А. «Фармрынок России в 2003 г. Факторы развития. Основные тенденции». 15—22 февраля 2004 г. Мальдивские острова. Международный семинар «Российское здравоохранение и фармацевтический рынок: пути развития». ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК №9 (330) 9 марта 2004 г.
7. Проект Второго пересмотра рекомендаций ВНОК по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2004; 3 (3), ч.1.

АТС/DDD - классификационная система в фармакоэпидемиологических исследованиях

*Л.Е. Зиганшина¹, Д.Р. Магсумова¹, А.В. Кучаева¹, О.И. Пикуза²,
В.Б. Герасимов², А.Н. Яворский³*

- ¹ – кафедра клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия
- ² – кафедра детских болезней №1, Казанский государственный медицинский университет
- ³ – Научный центр экспертизы средств медицинского применения Министерства здравоохранения Российской Федерации

В XX в. произошло значительное снижение смертности и увеличение продолжительности жизни людей, объясняющееся прогрессом в медицине. Немаловажную роль при этом сыграло быстрое развитие фармакологической науки и фармацевтической промышленности, приведшее к созданию новых эффективных лекарственных средств [1]). Однако наряду со сведениями о положительном действии лекарств, по мере расширения их использования, накапливались данные и об отрицательных эффектах их применения, что особенно ярко продемонстрировала «талидомидовая трагедия» [2]. С другой стороны, появление новых более эффективных и, как правило, более дорогостоящих лекарств, сделало актуальной проблему их экономической доступности не только для населения развивающихся, но и многих развитых стран [3].

На основе анализа этих проблем международным сообществом была сформулирована концепция рационального использования лекарств, основанная на использовании трех базовых научных элементов: клинической фармакологии (эффективность лекарств), фармакоэпидемиологии (безопасность лекарств) и фармакоэкономики (затраты на лекарства).

Два базовых элемента этой концепции (клиническая фармакология и фармакоэкономика) в последние годы получили в нашей стране определенное развитие в качестве научных направлений и начали внедряться в практическое здравоохранение. Важную роль в развитии и координации этих научных направлений играет Научный центр экспертизы средств медицинского применения (НЦ ЭСМП), являющийся головным научным учреждением по отраслевой программе Минздрава России «Экспертиза и государственный контроль лекарственных средств».

В результате совместных исследований специалистов НЦ ЭСМП, Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова и Фармакологического комитета Минздрава России были разработаны научно-методические основы клинической оценки эффективности новых лекарственных средств [4, 5]. На этой основе был подготовлен первый в нашей стране гармонизированный с международным стандартом GCP нормативный документ – Отраслевой стандарт «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации» (ОСТ 42-511-99), определивший порядок проведения предрегистрационных клинических исследований лекарственных средств.

В результате совместных исследований специалистов НЦ ЭСМП Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова и Фармулярного комитета Минздрава России были разработаны научно-методические основы фармакоэкономической оценки лекарственных средств [6]. На этой основе был подготовлен первый в нашей стране нормативный документ – Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» (ОСТ 91500.14.0001-2002), соответствующий современным международным требованиям.

На этом фоне особенно заметно отставание в развитии и практическом внедрении третьего базового элемента современной системы рационального использования лекарств – фармакоэпидемиологии. Одной из причин такого отставания является недостаточное использование современной международной научно-методической базы фармакоэпидемиологических исследований. Это прежде всего относится к такому практически не востребованному в отечественном здравоохранении, но общепринятому в большинстве стран мира для проведения сравнительных исследований потребления лекарств методологическому подходу, как использование АТС/DDD классификационной системы, позволяющему объективно оценить качество лекарственной помощи и разработать меры по более рациональному использованию лекарств и сокращению расходов на лечение.

В связи с вышеизложенным, целью настоящей работы является представление кратких сведений о АТС/DDD классификационной системе и первом опыте ее использования в фармакоэпидемиологических исследованиях в современной России.

Уже первые исследования по фармакоэпидемиологии привели исследователей к осознанию необходимости создания единого классификатора лекарственных средств. Эта проблема впервые была обсуждена на симпозиуме «Потребление лекарств», проведенном в г. Осло (Норвегия) в 1969 г. [7, 8, 9]. В результате была создана исследовательская группа по изучению потребления лекарственных средств (Drug Utilization Research Group — DURG), а также принято решение разработать единую международную классификационную систему лекарственных средств, получившую в дальнейшем название АТС (Anatomical Therapeutic Chemical) — Анатомическая/терапевтическая/химическая классификация [10].

В 1972 г. на базе Департамента клинической фармакологии в больнице г. Осло был организован Центр по изучению использования лекарств, а с 1982 г. он был преобразован в Сотрудничающий центр Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по изучению использования лекарственных средств. В 1975–1976 гг. появились первые публикации с использованием АТС-классификации и DDD-методологии. С начала 70-х гг. систему стали использовать в Норвегии, а затем и в остальных Скандинавских странах.

С течением времени рекомендованная система была признана удобным и эффективным инструментом изучения эпидемиологии лекарственных средств и в 1996 г. Всемирная организация здравоохранения рекомендовала АТС/DDD-методологию как стандарт исследований по лекарственной статистике в международной практике [11]. Разработкой и ежегодным обновлением стал заниматься Сотрудничающий центр ВОЗ по методологии статистики в области лекарственных средств в г. Осло. С этого времени началась глобализация использования АТС/DDD системы и была создана рабочая группа ВОЗ по методологии лекарственной статистики в штаб-квартире ВОЗ в Женеве [12].

В настоящее время АТС/DDD-система — это общепринятое средство для исследования использования лекарств в практике международного здравоохранения, это один из основных методологических инструментов проведения фармакоэпидемиологических исследований. АТС/DDD-методология, в свою очередь, предусматривает использование рекомендованных ВОЗ международных непатентованных (генерических) наименований лекарственных средств.

Классификация АТС имеет 5 уровней. Принцип ее организации можно проиллюстрировать на примере препарата метформин, имеющего код АТХ А10В А02:

А: желудочно-кишечный тракт и метаболизм — 1-й уровень — анатомическая группа, предусматривает распределение лекарственных средств по топическому принципу приложения действия в организме человека, всего их 14.

А10: лекарственные средства для лечения диабета — 2-й уровень — основная фармакологическая/терапевтическая группа.

А10В: оральные гипогликемизирующие средства —

3-й уровень — фармакологическая/терапевтическая подгруппа.

А10В А: бигуаниды — 4-й уровень — химическая/фармакологическая/терапевтическая подгруппа.

А10В А02: метформин — 5-й уровень — конкретное химическое вещество, международное непатентованное наименование лекарственного средства.

Оценка дозировок использования лекарственных средств в масштабах популяции проводится с использованием DDD-методологии [13, 14]. Поскольку для получения достоверной информации о потреблении лекарственных средств следует применять строгие методологические стандарты, возникла необходимость не только в наличии общепринятой международной классификационной системы, но и в универсальной единице измерения потребления лекарств. С этой целью была разработана специальная единица, получившая название «установленная суточная доза (Defined Daily Dose - DDD) [15].

По определению ВОЗ, DDD является «расчетной средней поддерживающей суточной дозой лекарственного средства, применяемого по основному показанию у взрослых». DDD не аналогична рекомендуемой медицинским работником для лечения конкретного пациента суточной дозе, которая может существенно зависеть от степени тяжести и характера течения заболевания, массы тела пациента, его этнического происхождения, рекомендаций национальных руководств по медикаментозной терапии и других факторов [16, 17].

DDD (Defined Daily Dose) — это принятая средняя суточная поддерживающая доза лекарственного средства, используемого по основному показанию у взрослых (при массе тела 70 кг).

DDD имеют только те лекарственные средства, которые имеют АТС-код и которые представлены на фармацевтическом рынке хотя бы в одной стране.

DDD — это техническая единица измерения, которая не является рекомендуемой дозой, не зависит от цены лекарственного средства и лекарственной формы.

DDD является компромиссом, основанным на обзоре доступной (опубликованной) информации и представляет собой среднюю дозу.

DDD не устанавливается для средств местного действия, вакцин, сывороток, противоопухолевых средств, средств для наркоза и местных анестетиков, рентгеноконтрастных средств и экстрактов аллергенов. Не определены значения DDD и для детей в связи с большой возрастной вариацией используемых доз. Значения DDD пересматриваются один раз в три года [18].

Благодаря АТС/DDD-методологии стало возможным описание и сравнение стереотипов использования лекарств в различных странах и регионах, облегчилась работа по созданию электронных баз данных по лекарственной статистике. На основе DDD высчитывается ряд показателей, имеющих показательное значение — это число DDD на 100 койко-дней (%) и число DDD на 1000 населения. Эти показатели позволяют сравнивать потребление лекарственных средств в раз-

личных странах, регионах, учреждениях здравоохранения, в разные периоды времени [19].

Как и всякая классификация, система АТС имеет свои преимущества и недостатки.

Преимущества АТС/DDD-методологии:

- Унифицированное описание и сравнение стереотипов использования лекарств.
- Объективная статистика использования лекарств.
- Возможность сравнения учреждений здравоохранения, регионов и стран.

Ограничение АТС/DDD-методологии.

Необходимо назначать такие коды АТС и дозы DDD, которые без сложностей и частых изменений системы позволяли бы длительный период изучать тенденции и сравнивать статистические данные по потреблению лекарственных средств на международном уровне. Одной из основных установок является нежелательность изменений в классификации и дозировках, если такие изменения непосредственно не связаны с задачами изучения потребления лекарственных средств. По этой причине система АТС/DDD сама по себе не подходит для принятия решения о выборе препарата для лечения, оценки его эффективности или принятия решения о замене. DDD не следует путать с PDD (Prescribed Daily Dose), показателем, являющимся назначенной суточной дозой, — средней суточной дозой, которая рассчитывается из репрезентативной выборки назначений лекарственного средства. На практике же $DDD \neq PDD$.

В настоящее время обновлением данных по системе АТС/DDD занимается Международная группа ВОЗ по Методологии лекарственной статистики. Она включает 12 экспертов — специалистов в области клинической фармакологии, использования, обращения лекарств и медицинской статистики. Ее основными задачами являются: продолжать научное развитие системы АТС/DDD, вводить новые АТС-коды, величины DDD и их изменения, развивать использование системы АТС/DDD как международного стандарта, разрабатывать методические руководства для практического использования системы АТС/DDD в различных странах, особенно развивающихся, работать с группами специалистов, иницирующими рациональное использование лекарств, оценивать эффективность вмешательств, направленных на рационализацию использования лекарственных средств, оценивать источники и доступность статистики по использованию лекарств в международном масштабе и способствовать систематическому сбору информации во всех регионах по использованию системы АТС/DDD. Изучение качественного и количественного потребления лекарств является важной частью исследований в области здравоохранения. Данные, полученные с помощью методологии АТС/DDD, используют для публикации в международных и национальных специализированных изданиях для организаторов здравоохранения, врачей, провизоров и других медицинских работников, что позволяет

составить представление об особенностях потребления лекарственных средств в стране и (или) в отдельных медицинских учреждениях. Такая информация необходима международным и национальным органам управления здравоохранением, учреждениям системы здравоохранения для организации лекарственного обеспечения и рационального применения лекарственных средств. Медицинские университеты используют ее для подготовки современных специалистов. На ее основе создаются информационные базы данных о лекарственных средствах, позволяющие использовать современные информационные и коммуникационные технологии для совершенствования медицинской помощи населению. Методология АТС/DDD способствует рациональному назначению лекарственных средств, сокращению расходов на их потребление.

Особое значение эта методология имеет для проведения фармакоэпидемиологических исследований по изучению безопасности лекарственных средств. Основная трудность таких исследований состоит в том, что на современном мировом фармацевтическом рынке, охватывающем более двух сотен стран, одновременно находятся в обращении сотни тысяч национальных названий лекарственных препаратов, показаниями к применению которых является лечение десятков тысяч национальных названий заболеваний. Поэтому без использования единой классификации, которая позволяла бы дать приемлемую характеристику как для максимального количества лекарственных препаратов, так и заболеваний, организация международного мониторинга отрицательных побочных реакций практически не представляется возможной. Как было показано выше, именно АТС-классификация в максимальной степени соответствует этим требованиям. Так, в Центр ВОЗ по сотрудничеству в области международного мониторинга за лекарственными средствами в г. Упсала (Швеция) поступают сообщения о побочных реакциях из национальных центров 56 стран. Использование АТС/DDD классификационной системы позволяет специалистам Центра быстро провести анализ большого объема поступающей информации (более 200 тыс. сообщений в год) и принять неотложные меры по предупреждению побочных реакций [7].

Как было указано выше, методология АТС-DDD до последнего времени не находила применения в отечественной практике здравоохранения. Одно из первых фармакоэпидемиологических исследований с использованием методологии АТС-DDD начало проводиться в Казани с 1998 г. [20, 21, 22]. Объектом этих исследований было сравнительное изучение фармакотерапии неосложненных форм острых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей (ОРЗ) у детей в амбулаторных условиях в 1998, 2000 и 2002 гг. Выбор данного объекта обусловлен тем, что эта группа заболеваний, по данным официальной статистики, занимает ведущее место в общей структуре заболеваемости в нашей стране [23]. Исследование имело целью монито-

ринговое изучение рациональности применения лекарственных средств при указанной патологии, а также оценку адекватности назначенных дозировок. Кодирование групп лекарственных средств осуществляли с использованием АТС классификации, DDD методология не могла быть использована в связи с отсутствием показателей DDD для детей.

Исследование было проведено на базе 7 детских поликлиник г. Казани. Источником информации служили 1424 амбулаторные карты детей до 15 лет — больных с указанной патологией. Использовали случайный метод отбора больных: анализировали каждый второй случай заболевания, отвечающий критериям включения, на каждом врачебном участке каждой из поликлиник.

Обобщенные данные, характеризующие динамику назначения лекарственных средств при лечении неосложненных ОРЗ в 1998, 2000 и 2002 гг. в соответствии с АТС-классификацией, представлены в таблице.

На первом этапе исследования, в 1998 г., в большинстве проанализированных случаев больные с неосложненными ОРЗ ($68,3 \pm 2,1\%$) получали 3 лекарственных препарата и более одновременно, что свидетельствует о наличии полипрагмазии.

Наиболее часто пациентам назначались отхаркивающие препараты, применяемые при кашле (R05) — 46,8%; витаминные средства (A11) — 46,6; анальгетические и антипиретические средства (N02B) — 45,1; антисептики и препараты для лечения заболеваний горла (R02, D09) — 38,6; деконгестанты и другие интраназальные препараты (R01A — 27,9, противокашлевые препараты (R05D) — 10,4%. Причем в 7,0% противокашлевые и отхаркивающие средства были назначены одновременно, что не рационально с точки зрения их фармакодинамического взаимодействия [24].

Особо следует отметить, что несмотря на то, что в исследование были включены только случаи неосложненных ОРЗ, антибактериальные средства назначали

во всех возрастных группах чаще, чем любые другие лекарства — в $65,7 \pm 2,2\%$ случаев. Такая практика явно противоречит принципам рационального применения лекарств, поскольку все современные руководства не рекомендуют использовать антибактериальные препараты при неосложненных формах острых респираторных заболеваний [25, 26, 27].

При выборе антибактериального средства в 1998 г. врачи отдавали предпочтение комбинированному с триметопримом препарату группы сульфаниамидов (J01E) ко-тримоксазолу — $22,8 \pm 2,6\%$ всех использованных антибактериальных средств. Применение этого препарата в качестве средства для лечения неспецифических заболеваний дыхательных путей признано нерациональным в связи с высокой частотой резистентности к нему пневмококка, наиболее частого возбудителя бактериальных ОРЗ у детей [28]. Во всех возрастах с наибольшей частотой применяли бета-лактамы препараты (J01C), в основном пенициллины. В раннем возрасте по частоте назначений лидировал амоксициллин, а в дошкольном и школьном возрасте — ко-тримоксазол.

Детям с неосложненными ОРЗ в 1998 г. назначали и аминогликозидный препарат (J01G) гентамицин, причем в раннем возрасте — в 7,6% случаев проведения антибактериальной терапии. Применение гентамицина не оправдано с точки зрения спектра его антимикробного действия и высокой токсичности [27, 28]. При оценке соответствия назначенных суточных доз антибактериальных средств, рекомендуемых справочной литературой, неадекватность дозировок была выявлена в $63,5 \pm 2,7\%$ случаев. Наибольшая частота несоответствия была отмечена при использовании ампициллина ($61,4 \pm 6,5\%$), который практически во всех случаях был выписан в дозе 250 мг (1 таблетка) 4 раза в сутки без учета возраста и массы тела ребенка. При дифференцированном анализе практики лечения ОРЗ в отдельных поликлиниках различий выявлено не было.

Таблица

Частота назначения лекарственных средств при лечении неосложненных ОРЗ. г.Казань 1998, 2000, 2002 гг. ($\% \pm m$)#

Группы лекарственных средств	Группы АТХ	1998 г., %	2000 г., %	2002 г., %
Антимикробные препараты для системного применения	J01	$65,7 \pm 2,2$	$35,2 \pm 2,2^*$	$31,3 \pm 2,7$
Препараты, применяемые при кашле	R05	$46,8 \pm 2,3$	$49,1 \pm 2,26$	$42,4 \pm 2,9$
Противокашлевые препараты	R05D	$10,4 \pm 1,4$	$2,2 \pm 0,7^{**}$	$4,2 \pm 1,2^*$
Анальгетические и антипиретические средства	N02B	$45,1 \pm 2,3$	$47,3 \pm 2,3$	$40,3 \pm 2,9$
Витаминные препараты	A11	$46,6 \pm 2,3$	$43,2 \pm 2,2$	$35,8 \pm 2,8^*$
Антисептики и препараты для лечения заболеваний горла	R02, D09	$38,6 \pm 2,2$	$43,0 \pm 2,2$	$43,4 \pm 2,9$
Препараты кальция	A12AX	$33,1 \pm 2,2$	$25,5 \pm 2,0$	$7,6 \pm 1,6^{**}$
Деконгестанты и другие препараты для назального применения	R01A	$27,9 \pm 2,2$	$24,4 \pm 1,9$	$34,0 \pm 2,8^*$
Антигистаминные препараты	R06A	$10,6 \pm 1,4$	$8,4 \pm 1,3$	$8,3 \pm 1,6$
Противовирусные препараты	J05	$4,2 \pm 1,0$	$6,5 \pm 1,1$	$10,8 \pm 1,8$

Примечание. # m — стандартные ошибки относительных величин, * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ — уровень статистической значимости различия относительных показателей при сравнении с предыдущим годом наблюдения.

Таким образом, на первом этапе исследования установлено достаточно выраженное несоответствие реальной практики лечения острых респираторных заболеваний у детей современным рекомендациям по рациональному применению лекарств. На основе анализа результатов первого этапа фармакоэпидемиологических исследований учеными кафедры клинической фармакологии Казанской государственной медицинской академии и кафедры детских болезней №1 Казанского государственного медицинского университета была подготовлена программа организационных и образовательных мероприятий, направленных на совершенствование фармакотерапии ОРЗ. В ходе выполнения программы выявленные проблемы фармакотерапии ОРЗ в детской амбулаторной сети были обсуждены на специальном заседании с главными врачами детских поликлиник г. Казани, в лечебных учреждениях были прочитаны циклы лекций о современных подходах к лечению ОРЗ, на базе кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии Казанской государственной медицинской академии были организованы циклы усовершенствования для поликлинических врачей-педиатров с включением в программу обучения лекций по рациональному применению лекарственных средств при лечении неосложненных форм ОРЗ.

Второй этап исследования, проведенный в 2000 г., после проведения клиническими фармакологами образовательных мероприятий с врачами участковой сети, выявил положительные изменения в практике лечения неосложненных форм ОРЗ. Об этом свидетельствует снижение суммарной лекарственной нагрузки — увеличение числа больных, терапию которых проводили менее чем тремя препаратами с 15 до 44,2% ($p < 0,01$). Как и в 1998 г., наиболее часто назначали отхаркивающие препараты, применяемые при кашле (R05), анальгетические и антипиретические препараты (N02B), витаминные препараты (A11), антисептики и препараты для лечения заболеваний горла (R02, D09), деконгестанты и другие интраназальные препараты (R01A) (табл. 1). Не было отмечено случаев нерационального применения сочетаний отхаркивающих препаратов с противокашлевыми, а частота использования последних значительно снизилась.

Примечательно двукратное уменьшение частоты назначения врачами антибактериальных средств при лечении неосложненных ОРЗ (табл. 1) — с $65,7 \pm 2,2$ до $35,2 \pm 2,2\%$ ($p < 0,05$). Увеличилась частота назначения антибактериальных средств группы пенициллинов (J01C), амоксициллин применяли в $20,18 \pm 3,09\%$ случаев ($p < 0,01$). Ампициллин назначали также часто ($22,32 \pm 2,73\%$), однако в $80,0 \pm 6,3\%$ случаев имело место использование заниженных дозировок. Известно, что шаблонное использование ампициллина в заниженных дозировках не способно оказать значимый лечебный эффект даже в случае бактериальных ОРЗ верхних дыхательных путей и ведет к возникновению антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов [28]. Детям раннего и дошкольного возраста в большинстве

случаев назначали амоксициллин, а школьникам — эритромицин. Аминогликозидные препараты (J01G) в 2000 г. не назначали, что следует расценивать как положительное явление. Дозировки антибактериальных препаратов соответствовали рекомендуемым по-прежнему редко — лишь в $56,5 \pm 3,9\%$.

Третий этап фармакоэпидемиологического исследования, проведенный в 2002 г., подтвердил сохранение положительных изменений в подходах к применению лекарственных средств при лечении ОРЗ у детей, ранее достигнутых в результате проведенных клиническими фармакологами мероприятий (табл. 1). Было отмечено, что, хотя частота применения антибактериальных препаратов при лечении ОРЗ практически не изменилась и была сравнима с результатами 2000 г., в отличие от предыдущих лет наблюдения из общего числа антибактериальных средств в 2002 г. предпочтение отдавали амоксициллину. Он был использован в большинстве случаев (в $37,78 \pm 5,11\%$), причем особенно часто его назначали при лечении детей дошкольного и школьного возрастов.

Таким образом, результаты проведенных фармакоэпидемиологических исследований свидетельствуют, что за годы наблюдения произошли значительные и устойчивые изменения подходов к лечению неосложненных форм ОРЗ в направлении более рационального применения лекарственных средств. Отмечено двукратное уменьшение частоты использования антибактериальных средств, уменьшение частоты применения токсичных и малоэффективных препаратов (котримоксазол, гентамицин, линкомицин), прекращение сочетанного применения противокашлевых и отхаркивающих средств. Выявленное изменение стереотипов лечения неосложненных ОРЗ свидетельствует об эффективности проведенных по инициативе клинических фармакологов организационных и образовательных мероприятий, основанных на данных фармакоэпидемиологических исследований.

Все вышеизложенное позволяет заключить, что являющаяся международным стандартом фармакоэпидемиологических исследований ATC/DDD классификационная система вполне применима в практике отечественного здравоохранения. Как показал наш опыт, данная система позволяет не только провести сравнительное изучение использования лекарственных средств в отдельных учреждениях здравоохранения, но и явиться основой фармакоэпидемиологического мониторинга как метода оценки эффективности организационных и образовательных мероприятий, направленных на рациональное использование лекарственных средств в практическом здравоохранении.

Оценивая перспективы дальнейшего развития данного направления научных исследований, следует подчеркнуть, что в настоящее время имеются три важные предпосылки для широкого использования принципов фармакоэпидемиологии вообще, и ATC/DDD классификационной системы в частности в здравоохранении России.

Во-первых, принятая Минздравом России концепция жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и построенная на ее основе формулярная система в регионах и учреждениях здравоохранения предполагает формирование формулярных списков лекарственных средств с использованием научных данных по клинической эффективности, фармакоэпидемиологии и фармакоэкономике.

Во-вторых, утверждена и начинается выполняться отраслевая программа Министерства здравоохранения РФ «Управление качеством в здравоохранении на 2003-2007 год», в соответствии с которой научное обоснование всех технологий в здравоохранении и их ресурсного обеспечения должно строиться на принципах медицины, основанной на доказательствах, а также клинко-эпидемиологическом и клинко-экономическом анализе.

В-третьих, Минздравом России (Приказ № 494 от 22 октября 2003 г.) приняты дополнительные меры по дальнейшему развитию службы клинической фармакологии и повышению роли врачей-клинических

фармакологов в организации лечебного процесса в части рационального применения лекарственных средств.

Однако наличие этих предпосылок не означает, что внедрение в практику здравоохранения принципов рационального использования лекарственных средств будет решаться автоматически. Для дальнейшего развития этого направления необходимо проведение масштабных, многоцентровых, фармакоэпидемиологических исследований, которые позволили бы получить реальное представление о использовании конкретных лекарственных средств для лечения конкретного заболевания. С этой целью предстоит активно создавать, развивать методологическую, правовую и нормативную базы для проведения фармакоэпидемиологических исследований на федеральном и региональном уровнях и созданию механизма использования их результатов для принятия административных решений и проведения организационных и образовательных мероприятий, направленных на рациональное применение лекарственных средств в практической медицине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. Лекарства XX века: Очерк создания современных лекарственных средств. - М.: Новая Волна, 1998. - 320с.
2. Астахова А.В., Лепехин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств (Руководство по фармаконадзору). М., «Когито-Центр», 2004, 200с.
3. Access to essential medicines: a global necessity. Essential Drugs monitor. WHO, 2003, № 32, p. 12-13.
4. Кукес В.Г., Стародубцев А.К. (ред.) Клиническая фармакология и фармакотерапия: Учебник для студентов вузов, М: ГЭОТАР-МЕД, 2003, 640 с.
5. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепехин В.К. «Клиническая фармакология и фармакотерапия» Руководство для врачей, М., 1997 - 532с.
6. Аксентьева М.В., Воробьев П.А., Герасимов В.Б. и соавт. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (Фармакоэкономический анализ). «Ньюдиамед», М. 2000, 80с.
7. Einarson T.R., Bergman U., Wiholm B.-E. Principles and practice of pharmacoepidemiology. In: Speight T.M., Holford N.H.G., editors. Avery's Drug Treatment. 4th ed. New Zealand: Adis International Limited; 1997. p. 371-392.
8. Hartzema A.G., Porta M.S., Tison H.H. Introduction to pharmacoepidemiology. Drug Intell Clin Pharm 1987; 21: 739-740.
9. Urquhart J. Role of pharmacoepidemiology in drug development. Int J Clin Pharm, Ther and Toxicol 1992; 30: 456-458.
10. van Boxtel C.J., Wang G. Some observations on pharmacoepidemiology in Europe. Netherlands J Med 1997; 51: 205-212.
11. Porta M.S., Hartzema A.G. The contribution of epidemiology to the study
12. Drugs. Drug Intell Clin Pharm 1987; 21: 741-747.
13. Neutel C.I. The status of pharmacoepidemiology in a regulatory environment. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2000; 9: 65-70.
14. World Health Organization Expert Committee. The selection of essential
15. Drugs. Geneva: World Health Organization, 1977.
16. Serradel J.S., Bjornson D.C., Hartzema A.G. Drug utilization study methodologies: national and international perspectives. Drug Intell Clin Pharm 1987; 21: 994-1001.
17. Lee D., Bergman U. Studies of drug utilization. In: Strom B.L., editor. Pharmacoepidemiology. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 1994. p. 379-395.
18. Kennedy D. Assessing national drug utilization in the United States.
19. WHO Drug Utilization Research Group Meeting. 1983 Aug 5; Washington, USA.
20. WHO Drug Utilization Research Group (DURG). Validation of observed differences in the utilization of antihypertensive and anti-diabetic drugs in Northern Ireland, Norway and Sweden. Eur J Clin Pharmacol 1985; 29: 1-8.
21. Dr Cooper B., Br Gerlis L., Hurrell D., Jeannot E. A consumer's guide
22. To over the counter medicines, 2-nd edition compl. revised. and updated.— London: TED SMART, 1997.— 720 p.
23. Strom B.L. What is pharmacoepidemiology? In: Strom B.L., editor. Pharmacoepidemiology. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 1994. p. 3-15.
24. Зиганшина Л.Е., Пикуза О.И., Магсумова Д.Р., Королева О.И. Фармакоэпидемиологический анализ подходов к назначению антибактериальных препаратов при лечении острых респираторных вирусных инфекций у детей. // Казанский Медицинский журнал. -2000г.-№ 2.-с. 108-109.
25. Магсумова Д.Р., Пикуза О. И., Зиганшина Л. Е. Ретроспективно-проспективное исследование фармакотерапии острых респираторных заболеваний у детей в амбулаторных условиях. // Практическая медицина. — 2002. — №1. — С.31-32.
26. Пикуза О.И., Магсумова Д.Р., Зиганшина Л.Е. Современные проблемы фармакотерапии острых инфекционно-воспалительных заболеваний органов дыхания у детей.// Российский педиатрический журнал. - 2002. - №6. - с. 6-9.
27. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2000 году. // Здравоохранение Российской Федерации, 2002, №1: с.3-9, №2: с 9-11.
28. WHO Model Formulary, M.R.Couper, D.K.Mehta, 2002.
29. Практическая пульмонология детского возраста./Под. ред. В.К.Таточенко, М., 2000.
30. Arroll B, Kenealy T. (Cochrane Review)./The Cochrane Library, Issue 1, 2003. Oxford.
31. Справочник путейдатель практикующего врача: Лекарственные средства./Под ред. Р.В.Петрова, Л.Е. Зиганшиной, М., 2003. 800с.
32. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии./Под ред. Л.С.Страунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М., Боррес, 2002. - 384 с.

Проведение клинико-экономических исследований: необходимость или дань моде

В.Ю. Калашников

Клиника кардиологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

В современной медицине все большее распространение приобретает клинико-экономический анализ. Проведение подобных расчетов позволяет выработать рациональную тактику ведения больных не только на основании результатов клинических исследований, но и учитывая экономические аспекты проводимого обследования и лечения. Это особенно важно в нашей стране, где финансирование системы здравоохранения осуществляется в недостаточном объеме. Широкое внедрение в клиническую практику результатов таких исследований сталкивается с целым рядом нерешенных вопросов, связанных, в том числе, с недоверием врачей к результатам подобных работ. Одним из путей решения этой проблемы является методологически грамотное проведение анализа «затраты/эффективность». Под эффективностью в подобных расчетах должны пониматься годы сохраненной или качественной жизни, а затраты должны включать все реально потраченные системой здравоохранения денежные средства.

Медицина, основанная на доказательствах, — это, пожалуй, самая популярная фраза в научной медицинской литературе в последние годы. Сколько симпозиумов и конгрессов прошло под этим лозунгом, сколько статей написано с этим эпиграфом. Удивительно, но смысл этой фразы практически нигде не объясняется. Что у нас принято понимать под доказательствами? Причем под доказательствами не лечения, а много ни мало всей медицины. По сути, только клиническая эффективность. Если по завершении того или иного проспективного исследования оказывается, что новый метод лечения или, что более часто, новое лекарство уменьшает количество инфарктов миокарда и летальность, то это является достаточным основанием для широкой рекламы данного лекарства. И чем дороже этот препарат, тем эта реклама слышней...

Однако, как ни жаль, даже полная уверенность, что какое-то лекарство улучшит прогноз у данного конкретного больного, не является достаточным основанием для его повсеместного назначения.

Почему? На этот вопрос мы попытаемся ответить в данной статье.

К сожалению, потребности общества никогда не смогут быть удовлетворены полностью. Понимание этого принципа является основой экономического мышления. Это в полной мере относится и к экономике здравоохранения. Нехватка ресурсов, а точнее денег, не позволяет даже более богатым странам полностью удовлетворять все запросы здравоохранения.

Государство в лице Министерства здравоохранения, департаментов здравоохранения и других соответствующих органов занимаются лишь распределением выделенных средств. Таким образом, каждый дополнительный рубль, направленный, к примеру, на АКШ или ангиопластику, уменьшает выделение денег на борьбу с раком или сахарным диабетом и наоборот.

В связи с этим становится понятно, что мало доказать, что применение нового лекарства приводит к уменьшению количества инфарктов на столько-то процентов, необходимо доказать, что вложение средств в этот препарат более оправдано, чем в какой-то другой. Как это сделать? Ответ на этот вопрос можно получить с помощью клинико-экономического анализа, в том числе если говорить непосредственно о лекарствах, — фармакоэкономического анализа.

Во многих странах такое понимание «медицины, основанной на доказательствах» существует уже давно. Более того, в настоящее время клиническая оценка результатов проспективных рандомизированных исследований часто сочетается с детальным экономическим анализом полученных результатов. Такой подход в оценке крупных исследований уже давно сформировался в США, стране, которая больше всех тратит на здравоохранение как в процентном, так и в абсолютном выражении, стране, где большую часть финансирования составляют внебюджетные фонды. В России объем выделенных средств на порядок меньше, все финансирование, по сути, поступает из средств бюджета. В связи с этим, клинико-экономический анализ результатов исследований именно у нас должен носить во многом определяющий характер.

В настоящее время мы живем при рыночной экономике. Многие цены определяются с учетом мнения и оценки потребителя. Человек сам выбирает, какую машину покупать, в каком ресторане есть, какое кино смотреть. Несмотря на активную рекламу, потребитель сам может решить, так ли хороша эта губная помада или этот отбеливатель.

Таблица 1

Сравнение стоимости и эффективности новой и стандартной терапии

Эффек- тивность		Стоимость		
		A > B	A = B	A < B
	A > B	Провести анализ	A - доминанта	A - доминанта
	A = B	B - доминанта	Индиферентны	A - доминанта
	A < B	B - доминанта	B - доминанта	Провести анализ

Примечание. A – новый препарат. B - препарат сравнения.

Медицина - это другая, особая отрасль. Во-первых, самому больному трудно оценить качество оказанной ему медицинской помощи. Во-вторых, медицинские расходы покрываются, как правило, системой ОМС или другими бюджетными фондами. Это приводит к тому, что больного, как и его врача, мало интересует объем затраченных средств.

Таким образом, именно местные органы власти, фонды обязательного медицинского страхования, администрации лечебных учреждений, то есть государственные структуры, занимающиеся распределением денежных средств, в первую очередь должны быть заинтересованы в качественном экономическом анализе проводимого обследования и лечения. Заинтересованы в ответе на два вопроса: 1) какова стоимость нового метода лечения и 2) оправдывает ли полученное клиническое преимущество затраченные средства. Целью подобного клинико-экономического анализа должно быть определение наиболее эффективного, то есть экономически выгодного распределения ресурсов.

В этой статье мы не ставили перед собой задачу подробно рассказать обо всех методах, применяемых в клинико-экономическом анализе. Возможные варианты подробно изложены в книге П.А. Воробьева и соавт. [1] и в утвержденном отраслевом стандарте [2].

Остановимся лишь на общих принципах. Новой подход к лечению всегда сравнивается с принятым в настоящее время подходом.

Это сравнение должно происходить по двум направлениям: клиническая эффективность и цена. Теоретически применение новой технологии в лечении может улучшать результат, ухудшать или не влиять на него, так же как и затраченная цена может быть больше, меньше и аналогичной (табл. 1). Таким образом, возможны 9 вариантов при сравнении новой и стандартной терапии. Понятно, что если результат лучше, а затраты меньше (или равны), то применение нового метода оправдано.

Однако на практике из возможных 9 вариантов встречается, как правило, один. Новый подход дороже, но приводит к некому положительному эффекту.

Для того чтобы оценить стоимость этого положительного эффекта, применяется анализ «затраты/эффективность» с формулой ее расчета:

$$\text{Затраты/эффективность} = \frac{C_{\text{новый подход}} - C_{\text{стандартный подход}}}{\text{НВ}_{\text{новый подход}} - \text{НВ}_{\text{стандартный подход}}}$$

где C- затраты, НВ – эффективность или преимущества.

Формула очень простая, однако в наших условиях рассчитать ее оказывается достаточно сложно. Эффективность, в принципе, может быть измерена в чем угодно: в миллиметрах ртутного столба (если это касается уровня артериального давления), миллимоль на литр (если это касается концентрации холестерина в крови), минутах (при проведении тредмил-теста). Однако все перечисленные параметры являются суррогатными и в медицинских экономических исследованиях использоваться не должны. Так как, во-первых, перечисленные параметры не являются значимыми, то есть не являются настоящими конечными точками, а во-вторых, с их помощью невозможно сравнить разные методы лечения, например имплантацию кардиовертера-дефибриллятора и новое лекарство для лечения недостаточности кровообращения. Для проведения подобных расчетов принято измерять эффективность в годах добавленной жизни. Это особенно приветствуется, если основной целью исследования является увеличение продолжительности жизни. Оценивая препарат, не влияющий на продолжительность жизни, например в дерматологии, принято измерять эффективность в годах качественной жизни. Для расчета этого показателя каждый год предстоящей жизни умножается на ожидаемое качество жизни, представленное в виде баллов от 0 до 1. Например, если больному предстоит прожить 15 лет, из них 10 с качеством жизни 1 и 5 с качеством жизни, оцененным как 0,8, то качественные годы жизни будут равны: $(10 \times 1,0) + (5 \times 0,8) = 14$.

Качество жизни в настоящее время рассматривается одновременно как цель и как один из клинических результатов, или показателей эффективности лечения. Качество жизни – это ориентированный на больного и оцениваемый им самим субъективный многомерный показатель. Основным инструментом в изучении качества жизни являются опросники. Любой опросник, прежде чем внедряется в повседневную практику, должен получить доказательства таких свойств, как надежность, валидность, чувствительность к клинически значимым изменениям.

Опросники бывают общие и специальные, то есть используемые у больных с конкретной патологией. Наиболее распространенными общими опросниками являются: профиль влияния болезни (Sickness Impact Profile, SIP), Ноттингенский профиль здоровья (Nottingham Health Profile, NHP), краткий опросник состояния здоровья (Short Form—36 Health Survey, SF-36), опросник оценки общего благополучия (General Well-Being Questionnaire). Среди специальных опросников у пациентов с ИБС широко распространены: Сиетлский опросник больных со стенокардией (Seattle Angina Questionnaire, SAQ), опросник качества жизни после инфаркта миокарда (Quality of life After Acute Myocardial Infarction Questionnaire, QLMI).

Необходимо подчеркнуть разницу между понятием «состояние здоровья» и «качество жизни», так как, в частности, некоторые виды лечения могут улучшить состояния здоровья, но ухудшить или не изменить качество жизни. Шкалы состояния здоровья показывают, насколько хорошо или плохо *здоровье* пациента, по его собственным представлениям, а опросники качества помогают оценить представления пациента о том, насколько хороша или плоха его жизнь [3]. Так, широко распространено заблуждение, что хорошо известные шкалы SF-36 и EuroQol оценивают качество жизни, в то время как они являются типичными примерами шкал для субъективной оценки пациентом состояния своего здоровья. То, что SF-36 может применяться только для оценки качества жизни, связанного со здоровьем, понятно из его названия — *Short form 36 health survey*. Кроме того, результаты этих опросников нельзя напрямую использовать в анализе «затраты/эффективность», так как до настоящего времени нет валидизированного перевода полученных результатов по этим шкалам в годы качественной жизни. Лучшим, используемым на сегодняшний день для этого методом является «стандартная игра» (standart gamble), однако применение его ограничивается сложностью и громоздкостью проведения исследования.

Конечно, существуют заболевания, при лечении которых трудно ориентироваться на изменение продолжительности или качества жизни, например узловой зоб или острый пиелонефрит. В этих случаях в клинко-экономических расчетах можно опираться на промежуточные клинические точки (динамика размеров узла щитовидной железы, изменение клинко-лабораторных показателей под действием той или иной терапии). Оценивая эффективность антикоагулянтной терапии в профилактике тромбоэмболических осложнений, можно выражать эффективность лечения в количестве предотвращенных случаев тромбоэмболий.

Возможны два методологических подхода в экономической оценке эффективности лечения [4]. Первый подход заключается в моделировании экономических и клинических результатов на основании мета-анализа крупных рандомизированных исследований. Мате-

матическое моделирование проводится, как правило, на основе построения дерева решений, или модели Маркова.

Достоинством такого подхода является возможность оценки действия лекарства у большого количества больных с различной патологией, принимавших этот препарат разное время и, соответственно, с разным риском, выгодой и затратами. Это позволяет проанализировать изменение экономической выгоды у больных в различных клинических ситуациях. Недостатком такого подхода являются сложность и умозрительность этих моделей, необходимость суммирования результатов различных, порой противоречивых, источников. Критики мета-анализа полагают, что в нем «яблоки смешиваются с апельсинами», а интерпретация результатов невозможна [5]. Однако грамотно выполненный мета-анализ далек от подобных критических замечаний, поскольку он предполагает наличие строгих критериев отбора исследований и тщательный анализ имеющейся неоднородности. Смешивание же «слегка различающихся фруктов» может улучшить однородность выборки с помощью различных статистических методов.

Второй подход заключается в проведении экономического анализа после завершения крупного исследования. Эта концепция основывается на преимуществах такого вида исследования: рандомизация, качественный и полный сбор данных, проспективный характер наблюдения. У такого подхода есть и другие достоинства: во-первых, экономические и клинические результаты оцениваются у одних и тех же людей и, во-вторых, эти результаты оцениваются напрямую, с минимальным количеством допущений и моделирования. Недостатком такого метода является игнорирование результатов других исследований и, таким образом, они не в полной мере отображают все случаи применения этого препарата. Использование в экономических расчетах результатов небольших исследований часто приводит к искажению реальной картины, точно так же, как это бывает при клинической оценке подобных исследований.

Теперь рассмотрим числитель приведенной выше формулы, а именно затраты. Важно понимать, что затраты включают в себя цену не только и не столько самого лекарства, но и затраты на сопутствующую терапию, лечение возможных осложнений и последствий применения лекарств. Например, применение антикоагулянтов у больных с острым коронарным синдромом может уменьшать количество инфарктов, но увеличивать количество кровотечений.

Возможны несколько вариантов временных взаимоотношений между вложением средств и получением экономической выгоды. Некоторые лекарства приводят к немедленной клинической и экономической отдаче, например антибиотикотерапия при лечении пневмонии. Другие требуют длительного приема для развития клинического и экономического эффекта,

например использование ингибиторов АПФ у больных с недостаточностью кровообращения. Третьи - к ним относятся, как правило, нелекарственные методы лечения - приводят к значительным материальным вложениям на первоначальном этапе и уменьшают затраты в отдаленном периоде. Например, ангиопластика и стентирование коронарных артерий у больных с острым инфарктом миокарда.

При всем многообразии возможных вариантов по времени расходования средств и получения клинических результатов подсчет затрат производят по одинаковой методике.

Расходы подразделяются на прямые (медицинские и немедицинские), не прямые и нематериальные.

Прямые медицинские затраты определяются как непосредственные расходы, понесенные системой здравоохранения, связанные с оказанием медицинской помощи:

- Стоимость лабораторного и инструментального обследования.
- Стоимость профессиональных медицинских услуг.
- Стоимость лекарств и медицинских процедур.
- Расходы на содержание пациента в лечебном учреждении.
- Стоимость транспортировки больного санитарным транспортом и т.д.
- К прямым немедицинским затратам относят:
- Карманные расходы пациентов на оплату различных сервисных услуг в лечебно-профилактических учреждениях.
- Немедицинские услуги, оказываемые пациентам на дому.
- Затраты на перемещение пациентов несанитарным транспортом и др.

Непрямые (косвенные) затраты связаны прежде всего с потерей трудоспособности пациентов из-за лечения заболевания или смерти, экономические потери от снижения производительности на месте работы и т.д.

Нематериальные (неосязаемые) затраты связаны с болью, страданиями, дискомфортом. Из-за трудностей с точным количественным измерением в денежном выражении на сегодняшний день эти затраты остаются за рамками выполняемого анализа.

При некоторых заболеваниях: нейро-циркуляторная дистония, маниакально-депрессивный психоз, особенно у молодых лиц, доля не прямых затрат составляет большую часть. В то же время при целом ряде заболеваний: инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, другие заболевания, встречающиеся преимущественно у пожилых людей, - доля не прямых затрат будет минимальна, а затраченные средства будут в большей степени зависеть от стоимости обследования и лечения в стационаре и на амбулаторном этапе.

Прямые медицинские расходы легче всего поддаются точному расчету, и, как было показано выше, для

целого ряда заболеваний именно эти расходы играют основную роль в структуре затрат.

Расчет таких расходов в странах Запада достаточно прост. Он базируется на двух подходах. Первый подход заключается в суммировании счетов за оказанные медицинские услуги, выставленных лечебным учреждением больному или страховой компании (в США - форма UB-92), либо на основании ежегодно публикуемых по каждому лечебному учреждению тарифов на медицинские услуги (в США - Medicare Cost Report). Второй подход основывается на обобщенных расценках за медицинские услуги. В Австралии - это официальный лист стоимости услуг, в США - данные Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS), являющимися основными плательщиками за медицинские услуги, чьи тарифы принято считать государственным стандартом. Для учета госпитальных затрат в некоторых работах используют расценки Medicare's Diagnosis-Related Groups (DRG). Правда, при этом, в отличие от CMS, подсчет затрат основывается на нозологическом диагнозе и не учитывает использование ресурсов здравоохранения в каждом конкретном клиническом случае. Главное, что во всех этих вариантах представленные цены являются отображением действительно реально потраченных средств.

В нашей стране отсутствуют подобные общенациональные тарифы (за исключением системы ОМС, разговор о котором пойдет ниже). Основная проблема касается точного определения стоимости госпитализации, которая складывается, как было отмечено выше, из стоимости нахождения больного в лечебном учреждении, обследования, медикаментозного и немедикаментозного (в частности операции), лечения. В наших работах стоимость лекарств, как правило, рассчитывается на основании оптовых цен крупных дистрибуторских фирм и действительно отображает реально потраченные средства (самим больным или государственным лечебным учреждением). Затраты на обследование и немедикаментозное лечение у нас принято считать либо на основании тарифов ОМС с введением поправочных коэффициентов, либо на основании расценок за платные медицинские услуги (такие тарифы существуют практически во всех ведомственных больницах и поликлиниках). К сожалению, ни один из этих вариантов не отражает реальных затрат бюджета и, следовательно, государства. В первом случае речь, по сути, идет о том, сколько *государство может* заплатить за тот или иной анализ или операцию, а во втором, сколько *больной может* заплатить за те же услуги.

Чтобы не утруждать читателей обилием цифр, сравним только стоимость консультации врача в этих двух случаях. В тарифах ОМС это составляет 25-30 руб., в ценах на платные медицинские услуги - 300-600 руб. в зависимости от лечебного учреждения. Сделав нехитрые расчеты становится понятно, что в первом случае цена не окупает все затраты (речь идет о г. Москве), а при реальности второй цифры у нас не было бы врачей

с зарплатой менее 25 тыс. руб. в месяц. В качестве примера мы привели стоимость консультации не случайно. Именно в этом случае нет необходимости учитывать амортизацию дорогостоящего оборудования, затраты на химические реактивы и т.д.

Расчет реальных затрат на обследование, нелекарственное лечение, пребывание больного в лечебно-профилактическом учреждении - наиболее слабое место в наших клинико-экономических исследованиях.

Взаимоотношение между количеством вложенных средств и полученным эффектом может быть различным (см. рисунок). Существуют лекарственные средства, которые при незначительных затратах приносят ощутимое преимущество. Например, аспирин у больных с острым инфарктом миокарда при небольшой стоимости самого лекарства приводит к существенно-

му улучшению выживаемости. В следующей группе препаратов увеличение затрат приводит к дальнейшему росту клинической эффективности. В частности, стрептокиназа при остром инфаркте миокарда, обладая большей, чем аспирин, стоимостью, приводит к дальнейшему снижению смертности. Использование тканевого активатора плазминогена вместо стрептокиназы требует значительно больших затрат, лишь незначительно увеличивая выживаемость.

Как видно из рисунка, наибольший эффект достигается при вложении средств в точку В - точку начала пологой кривой.

Подводя итог вышесказанному, предположим, что мы смогли правильно рассчитать эффективность и потраченные средства и, воспользовавшись методом «затраты/эффективность», выяснили, что при лечении определенным лекарством затраты составляют 40 000 руб. за один год спасенной жизни. Много это или мало? Какую цену наше государство готово заплатить за один год продленной жизни одному больному? Пожалуй, это самый трудный, но и самый первый и главный вопрос, который мы должны задать самим себе и государственным органам, начиная заниматься клинико-экономическими исследованиями.

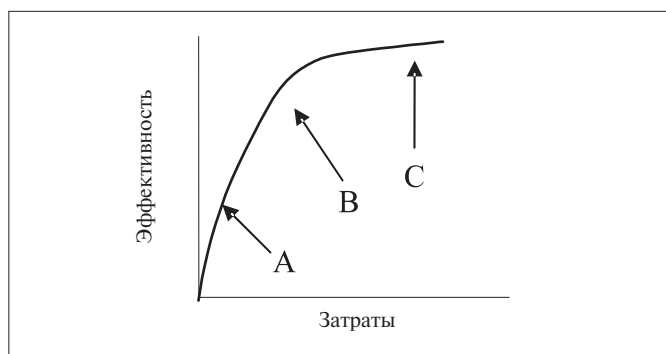
В США сумма менее 50 000 долл. за один год жизни считается экономически привлекательной [6], а более 100 000 долл. экономически невыгодной. А у нас?

На пути качественного проведения клинико-экономического анализа стоит много нерешенных проблем, главные из которых - это точное определение всех понесенных затрат и правильное соблюдение критериев эффективности лечения.

Грамотная экономическая оценка проводимого обследования и лечения, это тот путь, по которому прошел весь мир. Пройдем его и мы, хотим мы этого или нет. Но только от нас зависит, когда мы его пройдем...

Рисунок 1

Взаимоотношение между вложением средств и клинической эффективностью



Примечание. В точке А при незначительных затратах получаем значительный эффект. В точке В сохраняется идеальная пропорция, увеличение затрат приводит к дальнейшему увеличению эффекта. В точке С значительное увеличение затрат приводит лишь к небольшому приросту эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В. — Клинико-экономический анализ- М.: «Ньюдиамед», 2004. — 404 с.
2. <http://www.webapteka.ru/phdocs/doc2667.html> - Об утверждении отраслевого стандарта «клинико-экономические исследования. Общие положения». МЗ РФ приказ N 163, 27 мая 2002 года.
3. Старостина Е.Г. Биомедицинские и психосоциальные аспекты сахарного диабета и ожирения. Взаимодействие врача и пациента, пути его оптимизации. Докторская диссертация. Москва, 2003.
4. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for the Economic Evaluation of Healthcare Programmes. 2nd ed. Oxford, England: Oxford Medical Publications; 1997.
5. Eysenck H. Meta-analysis and its problems. Br. Med. J. 1994;309,789-792
6. Gold MR, Siegel JE, Russel LB, et al. Cost-effectiveness in Health and Medicine. New York, NY: Oxford University Press; 1996

Клопидогрель и предотвращение тромботических осложнений атеросклероза: стоимость таблеток или эффективность затрат?

О.В. Аверков

НИИ физико-химической медицины, Лаборатория клинической кардиологии, г. Москва

Окончание XX века прошло в активных поисках вмешательств для снижения риска осложнений атеросклероза. Простейшие мероприятия, направленные на изменение образа жизни (отказ от курения, соблюдение диеты, увеличение физической активности, снижение массы тела и умеренное употребление алкоголя), получили доказательства их полезности при минимальных затратах со стороны общества и государства. В отличие от подобных низкозатратных вмешательств, медикаментозное и хирургическое лечение, способное снизить риск смерти и серьезных ишемических событий у больных с атеросклерозом различных локализаций, стоит денег и зачастую немалых. К настоящему времени накоплены многочисленные и достаточно убедительные данные эффективности и безопасности гиполипидемических средств, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антитромбоцитарных и гипотензивных препаратов. Практическому врачу предлагается использовать одновременно несколько медикаментов разных классов для снижения сердечно-сосудистой смертности, а также риска инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта у больных с различными проявлениями и/или факторами риска атеросклероза. Представитель каждой из этих групп препаратов способен существенно изменить прогноз, но почти не имеет симптоматических эффектов, т.е. не улучшает сиюминутное самочувствие больного и, как правило, не облегчает имеющиеся проявления атеросклероза. В последние годы при обсуждении проблемы назначения больному дорогостоящих медикаментов из уст некоторых отечественных ученых звучит призыв «перестать заглядывать в карман больного» и прописывать средства, имеющие доказательства высокой эффективности и приемлемой безопасности без оглядки на их цену. При подобном подходе в России, а возможно и в более благополучных странах, велика вероятность того, что в случае оплаты всех этих прогностически важных средств из своего кармана больной атеросклерозом, чаще всего пенсионного возраста, сочтет необходимым «сэкономить» деньги именно за счет «профилактических» средств (не несущих ему улучшения самочувствия в ближайшие часы и дни). Он потра-

тит их на первичные нужды (еду, одежду), а не на медикаменты, позволяющие ему в ближайшие дни и недели жить и двигаться без боли, одышки и других симптомов болезни. Последствия такой «экономии» в виде смертельного исхода трагичны в основном для самого больного и его окружения, но не для государства (если человек работал, то освободится рабочее место, если был пенсионером, то не будет еще одного субъекта, которому надо платить пенсию, субсидировать другие составляющие его существования). Для государства, в котором считают деньги, более важны несмертельные осложнения атеросклероза, которых можно было бы избежать, используя вышеупомянутые медикаменты. Количество бюджетных средств, которые в случае развития инфаркта миокарда, инсульта, гангрены конечностей и других состояний, требующих госпитализации, будут привлечены для обеспечения лечения этих осложнений атеросклероза, зачастую превышают затраты на мероприятия, с помощью которых риск развития данных событий можно существенно снизить.

В цивилизованных странах, где медицинскому сообществу уже удалось убедить администраторов (читай чиновников) в тяжести социальных и экономических последствий осложнений атеросклероза, значительная и, как правило, большая часть затрат на предотвращение этих осложнений финансируется из бюджета государства.

Средняя продолжительность жизни уже давно считается своеобразной характеристикой экономического и социального благополучия страны. В абсолютном большинстве развитых стран декларируется и в определенной степени реализуется идея оправданности весьма значимых финансовых затрат на увеличение продолжительности жизни больных с различными заболеваниями, в том числе с основными проявлениями атеросклероза. Централизованный подход к финансированию помощи больным атеросклерозом породил интерес к расчетам экономической целесообразности применения многих из предлагаемых вмешательств для лечения атеросклероза и его последствий.

До недавнего времени целесообразность нового метода или подхода в лечении определялась в основном

его эффективностью и безопасностью. Лавинообразный рост числа лекарств и немедикаментозных вмешательств, получивших доказанную эффективность и имеющих приемлемую безопасность, привел к тому, что в последние годы не только клиническая эффективность, но и эффективность затрат и другие экономические аспекты обретают все большее практическое значение. Присоединение к лечению каждого нового средства увеличивает затраты. Из-за высокой стоимости большинства новых медикаментов вполне обоснованно встает вопрос об оправданности этих затрат с точки зрения приносимой пользы. Для получения ответа на этот вопрос требуется скрупулезный анализ клинических данных и затрат с последующим вычислением коэффициента «затраты/эффективность» (СЕА).

В последние годы для определения экономической приемлемости оценки вмешательств, имеющих доказанную клиническую эффективность и приемлемую безопасность, в большинстве фармакоэкономических исследований используется расчет так называемого **коэффициента эффективности дополнительных затрат** (затратная эффективность) **на лечение, обеспечивающее больному дополнительный год жизни**. Подобный коэффициент позволяет решить две достаточно важные задачи. В первую очередь появляется возможность сопоставить экономическую целесообразность применения различных медикаментов и вмешательств. Одновременно с этим оказывается возможным создание универсального, выраженного в денежных единицах стандарта для данного коэффициента. Превышение стандарта предлагается считать экономически неоправданным. Разумеется, что величина этого стандарта в странах, находящихся на разных уровнях развития, различна. Во многих случаях выбор его субъективен или продиктован уже сложившимися обстоятельствами. Например, в США своеобразным мериллом для здравоохранения в целом служит коэффициент «затраты/эффективность» на лечение диализом больных с почечной недостаточностью - около 50 000 долл. на дополнительный год жизни. В американской кардиологии верхним пределом для такого стандарта считается применение тканевого активатора плазминогена вместо стрептокиназы: 32 867 долл. на дополнительный год жизни [1].

Другими словами, во многих развитых странах уже в конце прошлого века существовал условный пороговый уровень, выраженный в денежном измерении, который можно определить как предел, в рамках которого государство считает оправданным финансировать вмешательство, обеспечивающее дополнительный год жизни члена своего общества. Широкое внедрение расчетов затратной эффективности новых вмешательств для принятия решения о финансировании этих вмешательств страховыми и/или государственными структурами привело к тому, что подходы для определения порогового уровня коэффициента эффективности дополнительных затрат были рекомендованы и комиссией по макроэкономике Всемирной организа-

ции здравоохранения. В соответствии с ее предложением, коэффициент «затраты/эффективность» признается приемлемым, если он не превышает величину внутреннего валового продукта (ВВП), рассчитанную на душу населения более чем в 3 раза [2, 3]. Вмешательство считается имеющим **высокую эффективность затрат**, если эти затраты на дополнительный год жизни ниже величины ВВП на душу населения, например менее 30 000 долл. для США. Если подобные затраты составляют от 30 000 до 90 000 долл. (т.е. в 1-3 раза превышают ВВП на душу населения), то вмешательство признается затратно-эффективным и одобряется для его внедрения и финансирования. В остальных случаях (коэффициент «затраты/эффективность» более 3 значений ВВП) вмешательство считается неоправданным, с экономической точки зрения, даже при наличии убедительных данных о его клинической эффективности и безопасности.

Клопидогрель - антитромбоцитарный препарат, представитель класса тиенопиридинов. Блокируя рецепторы тромбоцитов к аденозиндифосфату, он снижает их активность и способность к агрегации, а в конечном итоге уменьшает риск серьезных тромботических осложнений при различных проявлениях атеросклероза. С позиций доказательной медицины, клопидогрель - один из наиболее изученных антитромбоцитарных препаратов. В отличие от многих средств, предлагаемых для клинического использования на основании теоретических и лабораторных предпосылок, эффективность и безопасность клопидогреля подтверждены в очень крупных, рандомизированных, плацебо контролируемых исследованиях. Одним из серьезных ограничений для широкого внедрения этого средства в клиническую практику является относительно высокая стоимость препарата. Своего рода противостояние между серьезной доказательной базой и ценой клопидогреля стало поводом для оценки экономической целесообразности его использования. Подобная оценка, в основном с расчетом коэффициента «затраты/эффективность», выполнена во многих странах для большинства состояний, при которых клопидогрель был эффективен в крупных клинических исследованиях.

Исследование CAPRIE и его последствия. Расшифровка акронима этого исследования - «Клопидогрель в сравнении с аспирином у больных с риском ишемических событий». В нем сравнивалась эффективность клопидогреля и аспирина в отношении предупреждения ишемического инсульта, ИМ или «сосудистой» смерти у 19 185 больных с высоким риском новых ишемических событий [с недавним ишемическим инсультом, острым ИМ (до 35 сут. от развития) или страдающих периферическим атеросклерозом].

В течение 1-3 лет сравнивалось действие аспирина (325 мг/сут) и клопидогреля (75 мг/сут). Средняя длительность наблюдения составила 1,91 г. Основным результатом CAPRIE: частота регистрируемых ишемических событий составила 5,32% в группе рандомизиро-

ванных к приему клопидогреля и 5,83% в группе рандомизированных к приему аспирина. Относительное снижение риска возникновения этих событий при использовании клопидогреля по отношению к приему аспирина составило 8,7% и было статистически значимым ($p = 0,043$). С позиций доказательной медицины клопидогрель, по результатам данного исследования, бесспорно, эффективнее аспирина. Однако многократная разница в стоимости (в пользу аспирина) и небольшое абсолютное преимущество клопидогреля в эффективности (0,61%) привели к тому, что к настоящему времени и в развитых странах клопидогрель назначают реже, чем аспирин, так как многие врачи считают, что «скромные» преимущества последнего перед аспирином перевешиваются высокой стоимостью. Результаты фармакоэкономических изысканий, проведенных в нескольких странах по итогам исследования CAPRIE, позволяют рассматривать цену клинических преимуществ клопидогреля перед аспирином не с позиций стоимости этих лекарственных средств, а с точки зрения затратной эффективности, которая для клопидогреля в каждой из этих стран представляется соответствующей уже упоминавшимся стандартам коэффициента «затраты/эффективность». Так, в Голландии [4] дополнительные затраты в группе клопидогреля составили около 740 евро на одного больного. Клопидогрель лучше, чем аспирин, предотвращал развитие ИМ и инсульта, и, как следствие, приводил к увеличению продолжительности жизни. В итоге дополнительные затраты на дополнительный год жизни, полученный при использовании клопидогреля вместо аспирина составили 19 462 евро, что укладывается в рамки приемлемого для Голландии коэффициента эффективности затрат (20 000 евро). Во Франции затраты на дополнительный год жизни у больных, соответствующих критериям CAPRIE, при лечении клопидогрелем составили 15 907 евро [5]. Коэффициент эффективности затрат на клопидогрель в этой работе выглядел более привлекательным в подгруппах больных с повышенным риском развития ишемических событий. У больных, перенесших до включения в CAPRIE аортокоронарное шунтирование, этот показатель был ниже на 90% (1570 евро), у пациентов с ИМ или инсультом в прошлом — на 55% (7202 евро), а у больных с гиперхолестеринемией или сахарным диабетом — на 24% (12 018 евро). Сходные результаты в подгруппах высокого риска были получены в Германии и Великобритании [5]. В Бельгии коэффициент эффективности дополнительных затрат составил 5900 евро на один дополнительный год жизни у больных, соответствующих критериям CAPRIE с дополнительным ИМ или инсультом в анамнезе, и 5930 евро у больных с гиперлипидемией и/или сахарным диабетом [6]. При сравнении с другими средствами, одобренными и широко используемыми в этих странах для лечения и/или профилактики осложнений атеросклероза, клопидогрель обладает вполне приемлемым коэффициентом «затра-

ты/эффективность». Так, например, коэффициент эффективности затрат на применение статинов с целью вторичной профилактики ИБС в Бельгии колеблется от 5838 до 7868 евро [7].

Не следует забывать и о том, что клопидогрель может иметь и отрицательное значение коэффициента эффективности затрат, т.е. быть не только приемлемым для существующего стандарта, но и приводить к экономии затрат. Подобная ситуация считается общепризнанной для категории больных с непереносимостью аспирина.

Исследование CURE и эффективность затрат при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST. Для выяснения возможностей и безопасности раннего и длительного комбинированного лечения аспирином и клопидогрелем, сравниваемого с лечением только аспирином у больных острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST (ОКС БПСТ), было предпринято исследование CURE («Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events»/ «Клопидогрель при нестабильной стенокардии, чтобы предупредить повторные события») [8]. В исследовании были рандомизированы 12 562 пациента с ОКС БПСТ, из них 6303 — в группу аспирина (75–325 мг/сут) и 6259 — в группу клопидогреля (300 мг — первый прием, далее 75 мг/сут в дополнение к аспирину). К концу периода наблюдения (12 мес.) количество главных конечных точек (смерть от сердечных причин, ИМ и инсульт) в группе больных, получавших комбинацию клопидогреля и аспирина, оказалось на 20% меньше, чем в группе аспирина (9,3 и 11,4% в группах соответственно, $p=0,001$). Основные различия были отмечены в количестве случившихся инфарктов миокарда (5,2 и 6,7% в группах клопидогреля и плацебо соответственно, $p<0,05$). Особенно заметными эти различия были при сравнении развившихся в период исследования крупноочаговых (с зубцом Q) инфарктов (1,9 и 3,1% в группах клопидогреля и только аспирина соответственно, относительный риск снижен на 40%). С уменьшением риска массивного некроза миокарда, очевидно, связано и влияние клопидогреля на вероятность развития сердечной недостаточности в период госпитализации. Таких эпизодов было 280 (4,4%) в группе плацебо и 229 (3,7%) в группе клопидогреля. Снижение относительного риска составило 18% ($p=0,026$).

Преимущество комбинированной антитромботической терапии (клопидогрель + аспирин) перед монотерапией аспирином начало проявляться достаточно рано. Уже к концу первых суток лечения количество сердечно-сосудистых смертей, ИМ, инсультов и эпизодов рефрактерной ишемии в группе клопидогреля было на 34% меньше, чем в группе плацебо (1,4 и 2,1% в группах соответственно, $p<0,003$) [9].

При обсуждении значения клопидогреля, по данным исследования CURE, вполне обоснованно привлекается внимание к его влиянию на риск развития тяжелых ишемических событий, прежде всего ИМ. При

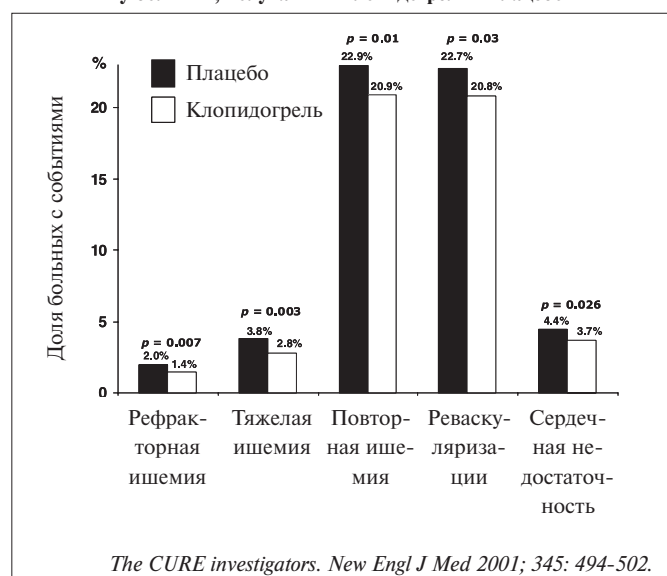
этом редко обсуждается весьма ощутимый симптоматический эффект препарата, представленный на рис. 1. Применение клопидогреля в период госпитализации приводило к статистически значимому снижению частоты случаев рефрактерной (боль в покое с изменениями ЭКГ, требующая неотложного вмешательства, среди которых тромболизис, катетеризация сердца, установка баллонного контрапульсатора, коронарная реваскуляризация или перевод больного в другое учреждение для инвазивной процедуры), тяжелой (боль в покое с изменениями на ЭКГ, но без неотложного вмешательства) и повторной (боль в покое без ЭКГ изменений) ишемии миокарда на 32, 26 и 9% соответственно. Следствием «антиишемического» действия препарата явилось снижение потребности в выполнении процедур реваскуляризации (рис. 1).

Исследование CURE показало целесообразность совместного использования аспирина и клопидогреля. По результатам исследования CURE, комбинация аспирина и клопидогреля в настоящее время рекомендована к применению у больных ОКС БПСТ [10-12].

Высокая клиническая эффективность и приемлемая безопасность клопидогреля, продемонстрированные в исследовании CURE, стали поводом для оценки затратной эффективности подобного подхода во многих странах. Результаты этой оценки оказались заметно лучше, чем результаты подобного анализа для вышеупомянутого исследования CAPRIE (см. выше). Это вполне объяснимо: при меньшей продолжительности вмешательства (от 3 до 12 мес. в CURE против 2 лет в CAPRIE) удалось добиться более заметного снижения риска крупных ишемических событий (20% в CURE и 8,7% в CAPRIE).

Рис. 1

Симптоматические эффекты клопидогреля в исследовании CURE, период госпитализации: частота случаев ишемии миокарда (рефрактерной, тяжелой и повторной — определения см. в тексте), процедур реваскуляризации и случаев сердечной недостаточности у больных, получавших клопидогрель и плацебо



Более того, из-за меньшего числа симптоматических событий (эпизоды ишемии, сердечной недостаточности) и процедур реваскуляризации суммарные затраты в период госпитализации были ощутимо ниже в группе клопидогреля. Эта концепция подтвердилась в работе *Lamy и соавт.*, осуществивших анализ эффективности затрат на лечение клопидогрелем в США, Великобритании, Франции, Швеции и Канаде на основании результатов CURE [13]. Оказалось, что средние затраты на первичную госпитализацию (включая стоимость изучаемого препарата) в группе клопидогреля были ниже, чем в группе плацебо во всех пяти странах (США: 7716 и 7919 долл. соответственно, Великобритания: 1663 и 1719 фунтов, Франция: 4111 и 4251 евро, Швеция: 30 931 и 32 251 крон, Канада: 7636 и 7971 канадских долларов). При длительном наблюдении и лечении (до одного года) средние затраты на больного в группе клопидогреля были выше, чем в группе плацебо: разница затрат при сравнении с группой плацебо составила 451 долл. в США, 208 фунтов в Великобритании, 298 евро во Франции, 2145 крон в Швеции и 161 канадский доллар в Канаде. Абсолютное снижение частоты осложнений составило 2,1%, а коэффициент эффективности дополнительных затрат на профилактику одного осложнения (смерти, ИМ или инсульта) составил 21 423 долл. в США, 9876 фунтов в Великобритании, 14 137 евро во Франции, 101 370 крон в Швеции и 7597 долл. в Канаде.

Подобному анализу (расчет и оценка затрат на предотвращение ИМ, инсульта и сердечной смерти, по данным CURE) были подвергнуты результаты использования клопидогреля в пяти других европейских странах с достаточно высоким уровнем здравоохранения (Бельгия, Италия, Нидерланды, Испания и Швейцария) [14]. Прежде всего, подтвердились данные об экономии средств на расходах, связанных с первичной госпитализацией. Длительность пребывания в стационаре больных ОКС БПСТ в европейских странах редко превышает 10 дней. При затратах на клопидогрель в период госпитализации от 17 (в Италии) до 25 (в Испании) евро на одного больного, общая экономия расходов на госпитализацию за счет применения клопидогреля колебалась от 67 (в Бельгии) до 277 (Нидерланды) евро на одного больного ОКС БПСТ. Как и в исследовании *Lamy и соавт.*, суммарные затраты на лечение клопидогрелем (в среднем 9 мес.) в каждой из пяти стран были выше, чем в группе плацебо. Коэффициенты «затраты/эффективность» на предотвращение одного осложнения, выраженные в евро, составили: 18 149 для Бельгии, 18 348 - для Италии, 19 484 - для Испании, 15 652 - для Швейцарии и 4790 - для Голландии. Примечательно, что наиболее привлекательное значение коэффициента было получено для Голландии, где затраты на госпитализацию выше, чем в других четырех странах. При дополнительном анализе, выполненном для этой страны с учетом непрямых затрат [15], длительное использование кло-

пидогреля (9-12 мес.) обеспечивало экономию затрат при лечении клопидогрелем в виде 17 евро в год на одного больного ОКС БПСТ.

Для большинства из включенных в вышеприведенные анализы стран представленные значения коэффициентов «затраты/эффективность» на клопидогрель для предотвращения одного осложнения оказались существенно ниже, чем подобные коэффициенты для вторичной профилактики с помощью общепризнанных статинов (по данным исследований CARE и 4S) и использования другого, официального рекомендованного, антитромбоцитарного средства — эптифибатиды (по данным исследования PURSUIT).

Так как снижение риска развития ИМ и инсульта ведет к увеличению ожидаемой продолжительности жизни, вполне обоснованно предположение о том, что затраты на клопидогрель у больных с ОКС БПСТ будут приемлемы с позиций стандартов затрат на дополнительный год жизни больного. Это предположение получило подтверждение в расчетах других исследователей.

Так, шведские ученые показали, что в четырех скандинавских странах коэффициент «затраты/эффективность» при длительной терапии клопидогрелем (по данным исследования CURE) составляет от 548 до 4003 евро на дополнительный год жизни больного. После включения в анализ не прямых расходов коэффициент стал еще более привлекательным: максимальное значение его (в Финляндии) равнялось 2181 евро на дополнительный год жизни больного, а в оставшихся трех странах (Швеция, Дания, Норвегия) препарат обеспечивал даже экономию затрат [16]. В США в модели, построенной на результатах CURE, коэффициент «затраты/эффективность» на клопидогрель составил 6318 долл. США на дополнительный год жизни больного, что ощутимо выше, чем в странах Северной Европы. Однако эта цифра явно ниже американского стандарта для коэффициента затрат (50 000 долл. США), а согласно результатам обсуждаемого исследования, даже при снижении границы этого стандарта до 15 000 долл. лечение будет затратно-эффективным в 90% случаев [17].

В заключение в части, касающейся затратной эффективности клопидогреля при ОКС БПСТ, будет уместно привести для сравнения значения коэффициентов экономических затрат на вмешательства, официально рекомендованные для лечения больных ОКС БПСТ. Затраты на лечение блокаторами гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa составляют около 16 500 долл. на дополнительный год жизни [18]; ранняя инвазивная стратегия взамен консервативной потребует затрат в 12 700 долл. США [19]. Интересно, что коэффициент затратной эффективности клопидогреля гораздо ближе к таковому для использования β -блокаторов после инфаркта миокарда (4500 долл. на дополнительный год жизни) [20]. Стоимость и экономическая целесообразность использования последних ни у кого не вызывает сомнений.

Клопидогрель и инвазивное лечение ишемической болезни сердца. Сравнительно высокая частота выполнения чрескожных внутрикоронарных вмешательств (ЧКВ) у больных, включенных в исследование CURE, сделала возможным выполнение в рамках этого исследования еще одного проспективного сравнения — CURE-PCI [21]. 2658 больных, участников CURE, в ходе наблюдения были подвергнуты ЧКВ. В течение 28 дней (2-4 нед.), начиная со дня выполнения процедуры ЧКВ, они получали стандартное антитромбоцитарное лечение. У больных, подвергнутых стентированию (более 80%), это лечение, согласно существующим рекомендациям, помимо аспирина, включало тиенопиридину, выбор и дозирование которых определялись лечащим врачом. Важным отличием от принятой на тот период практики у половины этих больных ($n=1313$) было то, что еще за несколько дней до процедуры ЧКВ (в день поступления в стационар с симптомами ОКС) они начали получать клопидогрель (300 мг — первый прием, 75 мг/сут. в последующие дни). Вторая половина больных ($n=1345$) до выполнения процедуры получала плацебо клопидогреля. Медиана времени приема клопидогреля (или плацебо) до ЧКВ составила 10 сут. Подобный подход позволил оценить целесообразность назначения клопидогреля до выполнения процедуры ЧКВ. Частота неблагоприятных исходов (сердечная смерть, ИМ и необходимость в экстренной реваскуляризации) за 30 дней после ЧКВ в группе больных, получавших (до ЧКВ) клопидогрель, была достоверно ниже, чем в группе больных, получавших плацебо (4,5 и 6,4% соответственно, $p=0,03$). Полученное преимущество может быть объяснено почти исключительно влиянием предшествующего ЧКВ лечения клопидогрелем, так как в течение месяца (медиана — 30 дней) после ЧКВ большинство больных обеих групп (84,1% в группе плацебо и 82,4% в группе клопидогреля) открыто лечились тиенопиридинами.

Другой особенностью исследования CURE-PCI было ведение больных по окончании 28-дневного периода «открытого» использования тиенопиридинов после ЧКВ. Те из них, кто до ЧКВ был рандомизирован к лечению клопидогрелем, в течение нескольких месяцев (после 28 дней «открытого» приема тиенопиридинов) продолжали его принимать. Остальные в этот период (3-12 мес., в среднем 8) получали плацебо. Частота неблагоприятных исходов (сумма смертей и ИМ) в период от ЧКВ до окончания наблюдения была достоверно ниже в группе клопидогреля (6%) при сравнении с группой плацебо (8%) ($p=0,047$). Кривые накопления риска неблагоприятных исходов при использовании клопидогреля и плацебо продолжали расходиться в течение всего периода исследования, а относительное снижение риска смерти и/или ИМ с момента рандомизации до окончания наблюдения составило 31% (8,8% клопидогрель и 12,6% плацебо; $p=0,002$), т.е. заметно больше, чем в исследовании CURE в целом.

Махоней Е.М. и соавт. проанализировали эффективность затрат на применение клопидогреля на основании данных PCI-CURE [22]. Коэффициент эффективности дополнительных затрат составил 5910 долл. США (от 5124 до 8566 в зависимости от системы финансирования) на дополнительный год жизни.

Европейские данные оценки экономической эффективности результатов PCI-CURE, оказались даже более оптимистичны, чем итоги подобной оценки исследования CURE в целом [23]. Добавление клопидогреля к стандартной терапии (включая аспирин) позволяло избежать 38 случаев инсульта, ИМ или смерти от сердечно-сосудистых причин на 1000 леченных больных. Затраты на клопидогрель частично нивелировались экономией затрат на первичную госпитализацию: 85 евро в Бельгии, 93 - в Испании, 212 - в Италии, 277 - в Швейцарии и 550 евро в Нидерландах (на одного больного). Суммарные затраты на больного в группе клопидогреля были несколько выше средних затрат в контрольной группе: Швейцария - +1,2% (13 770 и 13 604 евро соответственно), Италия - +2,9% (9830 и 9551 евро), Бельгия - +4,5% (8107 и 7761 евро), Испания - +4,9% (8330 и 7940 евро). Исключение составили Нидерланды, где общие затраты были ниже в группе клопидогреля (-62 евро). Затраты на предотвращение одного неблагоприятного события при лечении клопидогрелем составили 4732 евро в Швейцарии, 7931 - в Италии, 9851 - в Бельгии и 11065 евро в Испании. Эти цифры заметно меньше коэффициентов затрат в данных странах для исследования CURE в целом (см. выше). В Нидерландах применение клопидогреля у больных ОКС БПСТ, подвергнутых внутрикоронарным вмешательствам, обеспечивало даже экономию затрат. 12-месячная терапия клопидогрелем у больных ОКС БПСТ, подвергнутых внутрикоронарным вмешательствам, оказалась затратно-эффективным методом в США, Франции, Швеции, Великобритании и Канаде [24]. В целом из таблицы видно, что коэффициенты затрат на клопидогрель в рамках PCI-CURE существенно различаются между странами. Тем не менее, ни в одной из них этот коэффициент не имеет значения, которое указывало бы на экономическую нецелесообразность его применения у больных ОКС БПСТ, подвергаемых инвазивному лечению.

Исследование CREDO. Целью исследования CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) [25] было выяснение оптимальной продолжительности лечения клопидогрелем как до, так и после выполнения планового ЧКВ. Подходящими для данного исследования считались больные, направленные на ЧКВ, или те, у кого была высокая вероятность выполнения этой процедуры. Более чем у половины пациентов, включенных в исследование, отмечалась нестабильная стенокардия. 2116 больных «в дополнение» к приему аспирина (81-325 мг/сут) были рандомизированы к получению нагрузочной дозы клопидогреля (300 мг) или плацебо в пределах 3-24 ч до ЧКВ.

Таблица 1

Затраты на предотвращение одного ишемического события (смерть, ИМ или инсульт) в разных странах по данным фармакоэкономического анализа результатов PCI-CURE

Страны	Затраты
США [24]	12,000 \$
Франция [24]	9,914 \$
Швеция [24]	10,029 \$
Великобритания [24]	8,057 \$
Канада [24]	4,114 \$
Швейцария [23]	4732 евро
Италия [23]	7931 евро
Бельгия [23]	9851 евро
Испания [23]	11065 евро
Нидерланды [23]	Экономия затрат

После ЧКВ все больные получали аспирин и клопидогрель в течение 28 дней. После этого больные, рандомизированные к нагрузочной дозе клопидогреля (до ЧКВ), продолжали прием препарата в дозе 75 мг/сут в течение еще 11 мес. Больные, рандомизированные к получению плацебо, весь этот период продолжали получать плацебо. На протяжении всего исследования пациенты обеих групп должны были принимать аспирин. В абсолютном большинстве случаев (более 88%) ЧКВ выполнялось с установкой стента в просвет как минимум одной артерии, половина пациентов получала блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Основным оцениваемым исходом в исследовании была объединенная конечная точка, включавшая смерть, ИМ и инсульт за весь период наблюдения. Для оценки влияния приема клопидогреля до ЧКВ была проанализирована частота таких событий, как смерть, ИМ и неотложная реваскуляризация сосуда, подвергнутого ЧКВ за 28 сут. после рандомизации.

Через год наблюдения применение клопидогреля привело к статистически значимому снижению риска смерти, ИМ и инсульта на 26,9%. Абсолютное снижение риска составило 3% (8,5% таких событий в группе клопидогреля и 11,5% в группе плацебо, $p=0,02$).

Затратная эффективность антитромбоцитарной терапии клопидогрелем в раннем и отдаленном периоде исследования CREDO описана *S. Beinart и соавт.* [26]. Прием клопидогреля в нагрузочной дозе перед вмешательством обеспечивал снижение частоты осложнений и экономию затрат по сравнению с плацебо. Коэффициент «затраты/эффективность» на 12-месячное лечение клопидогрелем составил 18 596 долл. на предупреждение одного осложнения и 3685 долл. на дополнительный год жизни. Последнее значение является самым низким из описанных для клопидогреля коэффициентов затрат на дополнительный год жизни.

Заключение. В крупных клинических исследованиях (CAPRIE, CURE, CREDO) почти у 35 тыс. больных получены доказательства того, что клопидогрель является эффективным и безопасным средством профи-

лактики тромботических осложнений атеросклероза. В последние годы накоплена информация эффективности затрат на лечение клопидогрелем. Имеющиеся данные проанализированы с экономической точки зрения, что позволило сопоставить затраты на лечение и пользу препарата в разных странах и в различных группах больных.

Анализ эффективности затрат на лечение в исследовании CAPRIE выявил преимущество клопидогреля перед аспирином по этому показателю в некоторых подгруппах высокого риска (шунтирующие операции на сосудах сердца в анамнезе, ИМ или инсульт в прошлом, у лиц с сахарным диабетом и/или гиперхолестеринемией).

Результаты исследования CURE показали, что терапия клопидогрелем у больных ОКС БПСТ, начатая сразу после поступления и продолженная в течение 12 мес. (особенно важно после чрескожного вмешательства на коронарных артериях), снижает затраты на первичную и последующие госпитализации во всех

странах, ситуация в которых подвернута фармакоэкономическому анализу. Подобное лечение сопровождается более высокими затратами на медикаментозную терапию в целом, что приводит к увеличению затрат в большинстве стран. При этом клопидогрель по эффективности этих затрат не уступает, а иногда и превосходит другие официально одобренные и широко используемые методы лечения.

Коэффициент «затраты/эффективность» в исследовании CREDO составил 3865 долл. на дополнительный год жизни. Это значение более чем в 10 раз ниже порогового значения, принятого в фармакоэкономике и рекомендованного ВОЗ.

Приведенные выше данные свидетельствуют в том, что клинический эффект клопидогреля достигается ценой весьма приемлемых затрат (в сравнении с таковыми при использовании других общепринятых методов лечения). Вполне очевидно, что для принятия решения о назначении клопидогреля следует руководствоваться не ценой таблеток, а эффективностью этих затрат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mark D.B., Hlatky M.A., Califf R.M. et al. Cost Effectiveness of Thrombolytic Therapy with Tissue Plasminogen Activator as Compared with Streptokinase for Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1418–1424.
2. WHO Commission on Macroeconomics and Health. Macroeconomics and Health: investing in health for economic development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: WHO, 2001.
3. Murray C.J., Lauer J.A., Hutubessy R.C.W. et al. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular risk. *Lancet* (2003) 361: 717–725.
4. Van Hout B.A., Tangelder M.J.D., Bervoets P., Gabriel S. Cost-effectiveness analysis of antithrombotic treatment with clopidogrel in patients with myocardial infarction, stroke and peripheral arterial disease in The Netherlands. *ISPOR Congress Barcelona*, November 2003. (abstract)
5. Levy E., Gabriel S., Carita P., Dinet J. An economic evaluation of clopidogrel in secondary prevention of ischemic event: high risk population. *ISPOR Congress Rotterdam*, November 2002. (abstract).
6. Annemans L., Gabriel S., Spiesser J., Vranckx K., de Knock M., Carita P. An economic evaluation of clopidogrel vs aspirin in secondary prevention of ischemic events in high risk atherosclerotic patients. *ISPOR Congress Barcelona*, November 2003. (abstract).
7. Muls E., Van Ganse E., Closon M.C. Cost-effectiveness of pravastatin in secondary prevention of coronary heart disease: comparison between Belgium and the United States of a projected risk model. *Atherosclerosis* 1998; 137 (Suppl.): S111–S116.
8. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events trial investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *New Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
9. Yusuf S., Mehta S.R., Zhao F. et al. on Behalf of the CURE (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) Trial Investigators. Early and Late Effects of Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2003; 107:966–972.
10. Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A.A., Wallentin L.C., Hamm C.W., McFadden E., De Feyter P.J., Specchia G., Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *EurHeart J* 2002; 23: 1809–1840.
11. Braunwald E., Antman E.M., Beasley J.W., Califf R.M., Cheitlin M.D., Hochman J.S., Jones R.H., Kereiakes D., Kupersmith J., Levin T.N., Pepine C.J., Schaeffer J.W., Smith E.E III., Stewart D.E., Theroux P. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non–ST-segment elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366–74.
12. Всероссийское научное общество кардиологов. Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ. Российские рекомендации. *Кардиология* 2001; №10 (приложение: 1–23).
13. Lamy A., Chrolavicius S., Gafni A. et al. «The Cost-effectiveness of the Use of Clopidogrel in Acute Coronary Syndromes based upon the CURE Study» *Circulation* 2002 Vol. 106(19), P. ii-758 (abstract 3721)
14. Annemans L., Lindgren P., Frej A. et al. «Cost-Effectiveness Analysis of Clopidogrel in Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation: A 5 European Countries Analysis» *European Heart Journal* 2003 24 (abstract supplement).
15. van Hout B.A., Tangelder M.J.D., Bervoets P., Gabriel S. Cost-effectiveness analysis of clopidogrel in acute coronary syndromes without ST-segment elevation in the Netherlands. *ISPOR Congress Barcelona*, November 2003. (abstract). P. 39.
16. Lindgren P., Jonsson B., Spiesser J., Carita P., Gabriel S. Short and long-term Cost-Effectiveness analysis of clopidogrel in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation in Scandinavian countries. *ISPOR Congress Barcelona*, November 2003. (abstract). P. 16
17. Weintraub W.S., Mahoney E.M., Lamy A., Caro J., Gabriel S., Yuan Y., Jackson J., Chen R., Yusuf S. Long-term Cost-effectiveness of platelet inhibition with clopidogrel in patients presenting with acute coronary syndromes: results from the CURE trial. *ISPOR Congress Barcelona*, November 2003. (abstract). P. 14
18. Mark D.B., Harrington R.A., Lincoff M. et al. Cost-Effectiveness of Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition With Eptifibatide in Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2000; 101: 366–371.
19. Mahoney E.M., Jurkovic C.T., Chu H. et al. Cost and Cost effectiveness of an Early Invasive vs Conservative Strategy for the Treatment of Unstable Angina and Non–ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *JAMA* 2002; 288: 1851–1858.
20. Phillips K.A., Shlipak M.G., Coxson P. et al. Health and Economic Benefits of Increased β -Blocker Use Following Myocardial Infarction. *JAMA* 2000; 284: 2748–2754.
21. Mehta S., Yusuf S., Peters R. et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001;358:527–533.
22. Mahoney E., Mehta S., Lamy A. et al. «Long term cost effectiveness of platelet inhibition with clopidogrel in patients undergoing PCI after presenting with an acute coronary syndromes: Results from PCI-CURE trial» *Circulation* 2003 Supplement 4 Vol. 108(17) P. iv-576 (abstract) 2625
23. Annemans L., Lindgren P., Frej A. et al. «Cost-Effectiveness Analysis of Clopidogrel in Patients with Unstable Coronary Artery Disease undergoing PCI: A 5 European Countries Analysis» *European Heart Journal* 2003, 24 (abstract supplement)
24. Mehta S., Weintraub W., Junsson B. et al. «Incremental Cost-Effectiveness of Early and Long Term Clopidogrel in Patients undergoing PCI in the CURE trial: The PCI-CURE Economic Analysis» *The Journal of the American College of Cardiology* 2003, 41(6:S2) P. 383
25. Steinhilb S.R., Berger P.B., Mann J.T. et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002;288:2411–2420.
26. Beinart S., Kolm P., Veledar E. et al. «Short and Long-Term Cost Effectiveness of Early and Sustained Dual Oral Antiplatelet Therapy with Clopidogrel following Percutaneous Coronary Intervention: Results from CREDO» *Circulation* 2003 Supplement 4 Vol. 108(17)P. iv-775 (abstract) 3495

Клинико-экономическая оценка применения квинаприла

О.И. Карпов³, Ю.Б. Белоусов¹, В.Ю. Григорьев², П.В. Мирошенков³

¹ — Российский государственный медицинский университет

² — Российское общество клинических исследователей

³ — Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

На кафедре клинической фармакологии РГМУ и на базе Института фармакологии СПбМУ им. акад. И.П. Павлова в 2003 г. была проведена клинико-экономическая оценка применения ингибитора ангиотензин-превращающего фермента — Аккупро (квинаприл), производимого компанией Pfizer International LLC. Ингибиторы АПФ — это препараты первой линии у больных с артериальной гипертензией (АГ), клинически выраженной сердечной недостаточностью, бессимптомной дисфункцией левого желудочка и у больных с низкой фракцией выброса после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ).

Введение. На Конгрессе Европейского общества кардиологов 31 августа 2003 г. были представлены обновленные *Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике* [8, 37, 38]. Среди нововведений следует отметить систему оценки риска «SCORE», в основу которой положены хорошо известные по предыдущей версии рекомендаций 1998 г. шкалы с «квадратами», отражающими риск в зависимости от пола, возраста, уровня холестерина, систолического артериального давления и курения. Существенное отличие этой шкалы состоит в том, что показатели риска были рассчитаны не по данным американской популяции города Фрэммингем (как в предыдущей версии), а на основании данных 12 европейских исследований, включивших 205 тыс. человек по всей Европе. Более того, созданы два варианта таблиц для стран с низким и высоким уровнем риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В будущем предполагается разработка таких шкал для каждой страны на основании ее статистических данных. В качестве показателя риска выступает такая твердая конечная точка, как вероятность смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет жизни пациента. У молодых пациентов, помимо определения риска на ближайшие 10 лет, предлагается оценивать риск при проецировании сочетания факторов риска конкретного пациента на возраст 60 лет. В рекомендациях предлагаются более гибкие целевые уровни холестерина, причем при наличии высокого риска они снижены.

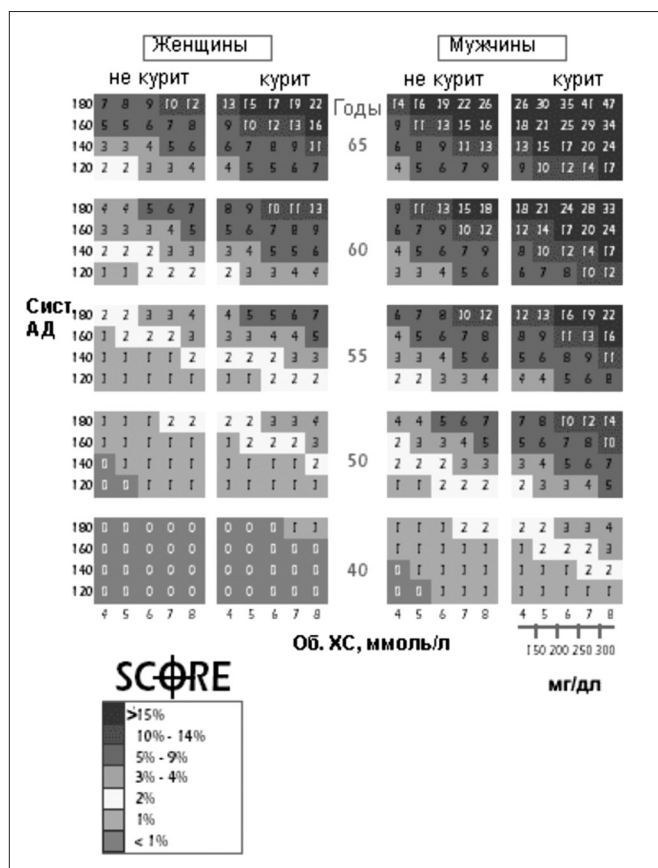
В табл. 1 определен риск у пациентов из регионов Европы с высоким риском развития ССЗ (кроме Бельгии, Франции, Греции, Италии, Испании, Люксембурга, Швейцарии, Португалии) [8].

Приоритеты профилактики в клинической практике, согласно европейским рекомендациям, — это пациенты с явной коронарной болезнью сердца, заболеванием периферических артерий или заболеванием сосудов головного мозга.

1. Бессимптомные больные с высоким риском развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний:
 - а) с множественными факторами риска, обуславливающими риск смерти от сердечно-сосудистого заболевания на протяжении 10 лет $\geq 5\%$;

Таблица 1

Определение риска



- б) с выраженным одним фактором риска - холестерин 8 ммоль/л (320 мг/дл), ХС ЛНП 6 ммоль/л (240 мг/дл), АД - 180/110 мм рт. ст;
- с) с диабетом 2-го типа (или 1-го типа с микроальбуминурией).
- 2. Близкие родственники:
 - а) больных с рано проявившимся атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием;
 - б) людей, не имеющих симптомов заболевания, но с особенно высоким риском.

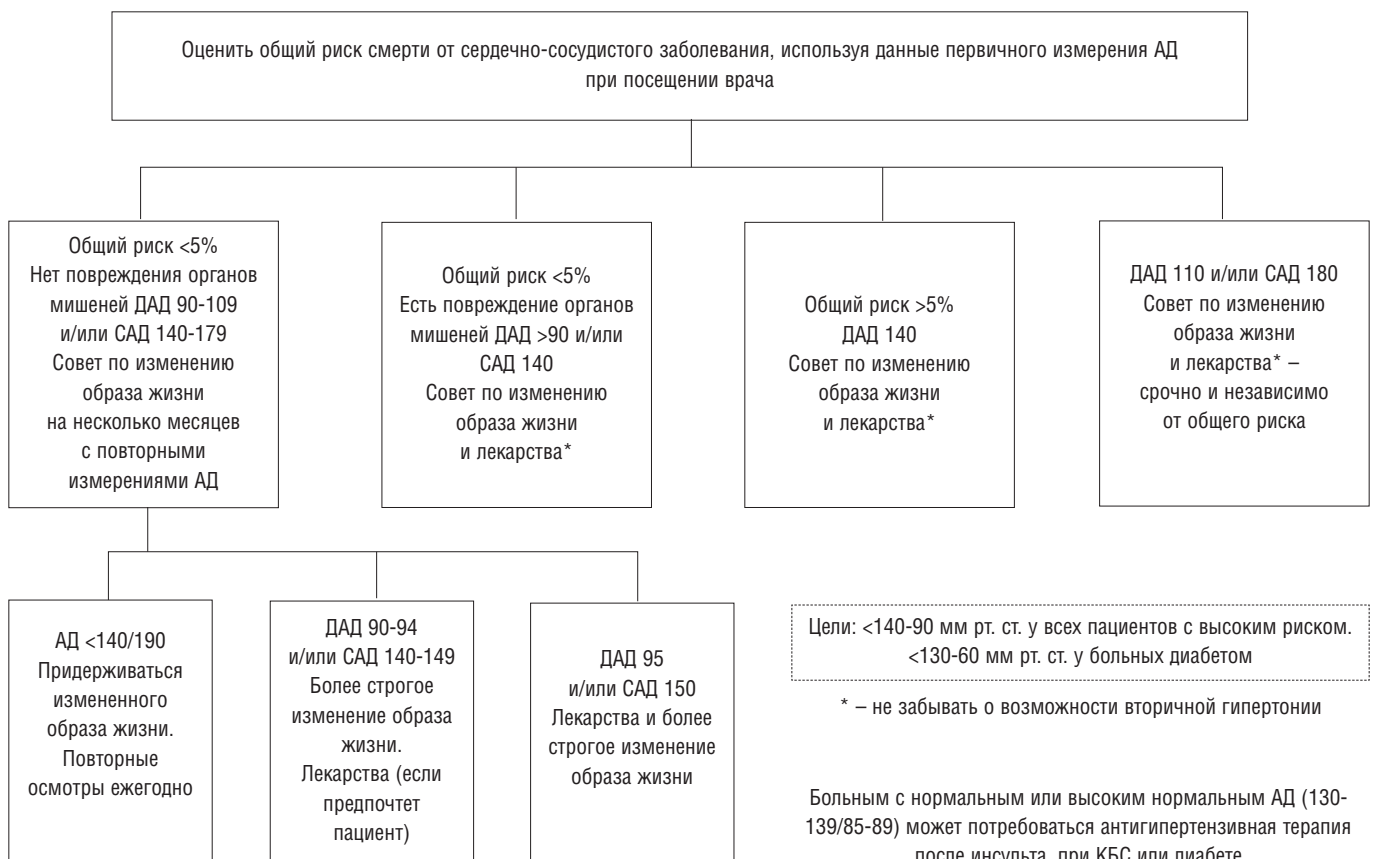
Помимо необходимости коррекции липидных показателей, в рекомендациях большое внимание уделяется и другим факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний, в частности повышенному артериальному давлению. Приведенная ниже схема основана на совместных рекомендациях Европейского общества по изучению артериальной гипертонии и ЕКО, опубликованных в июне 2003 г. [8, 38]. Решение о начале антигипертензивного вмешательства должно определяться оценкой общего сердечно-сосудистого риска и уровнями систолического и диастолического АД в соответствии со схемой, представленной на рис. 1.

В большинстве случаев терапия должна наращиваться постепенно и целевые цифры АД должны достигаться в течение нескольких недель [37, 52]. Для достижения этих цифр АД у ряда больных может потребо-

ваться комбинированное лечение более чем одним средством. Потребность в нескольких лекарствах зависит от исходного уровня АД и при гипертонии I стадии чаще оказывается эффективной монотерапия. Особенно часто комбинированное антигипертензивное лечение требуется у больных диабетом, отчасти из-за более низкого целевого АД. В зависимости от исходного уровня АД и наличия или отсутствия осложнений лечение может быть начато с низкой дозы одного лекарства или с комбинации низких доз двух лекарств [18, 37].

Одним из основных постулатов Рекомендаций является положение о том, что «благоприятное действие антигипертензивной терапии обусловлено достигаемым снижением АД независимо от используемого средства, с помощью которого это снижение достигнуто». Утверждается, что «основные классы антигипертензивных агентов - диуретики, β -блокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов к ангиотензину II - одинаково подходят как для начальной, так и для поддерживающей терапии». Тем не менее, признается, что эффективность отдельных классов препаратов может быть большей в некоторых специфических группах больных, т.е. существуют ситуации, в которых предпочтительны (т.е. показаны) какие-то определенные средства. Отмечено также, что на выбор лекарства, кроме профиля риска, наличия

Рис. 1



или отсутствия повреждения органов-мишеней, клинических проявлений сердечно-сосудистого, почечного заболевания, диабета, оказывают влияние и другие факторы, включающие предшествующий опыт больного (т.е. результаты предшествующего применения антигипертензивных средств), стоимость лекарства, а также предпочтения больного [7, 37].

Препараты, ингибирующие активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), являются базовым классом для лечения артериальной гипертензии (АГ). Они также хорошо зарекомендовали себя в лечении нефропатии, особенно диабетического происхождения. Ингибиторы АПФ - это препараты первой линии у больных с клинически выраженной сердечной недостаточностью, бессимптомной дисфункцией левого желудочка и у больных с низкой фракцией выброса после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Наряду с этим было показано, что ингибиторы АПФ способны также предупредить острые ишемические повреждения миокарда, возможно, за счет механизма, не зависящего от их антигипертензивной активности. По данным исследований SOLVD и SAVE, оказалось, что длительная терапия ингибиторами АПФ снижает не только смертность и частоту госпитализаций у больных сердечной недостаточностью и с низкой фракцией выброса левого желудочка, но и риск острых ишемических осложнений [29, 34].

Этот эффект нельзя было объяснить только действием этих препаратов на гемодинамику: риск уменьшался в большей степени, чем можно было ожидать на основании снижения АД, что указывало на роль прямого тканевого эффекта ингибиторов АПФ в предупреждении развития острого коронарного синдрома. Указанные клинические наблюдения стали основой для более детального изучения перспектив применения ингибиторов АПФ у больных с атеросклеротическим поражением и сохраненной функцией левого желудочка. Среди различных ингибиторов АПФ препараты, обладающие высоким сродством к тканевому АПФ (квинаприл, периндоприл, рамиприл, трандолаприл), могут оказаться особенно эффективными при состояниях, не сопровождающихся явной активацией ренин-ангиотензиновой системы, например при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) без нарушения функционального состояния левого желудочка [13, 46]. В экспериментах на животных и клинических исследованиях было показано, что тканевые эффекты ингибиторов АПФ приводят к восстановлению эндотелиальной функции; подавлению пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, нейтрофилов и мононуклеарных лимфоцитов; снижению окислительного стресса; усилению эндогенного фибринолиза; снижению агрегации тромбоцитов; антиатерогенному действию и стабилизации бляшек у животных [26]. Многие эффекты ингибиторов АПФ, имеющие отношение к развитию атеросклеротического процесса, прямо или косвенно опосредуются через эн-

дотелий сосудов, исследованию состояния которого в последнее время уделяется большое внимание [53].

В значительной степени эти исследования были стимулированы открытием в 1980 г. эндотелийзависимого релаксирующего фактора (*Furchgott R.F., Zawadzki J.V.*) и установлением его формулы - оксид азота (NO). Это событие стало поворотным моментом в понимании важной роли эндотелия сосудов в механизмах формирования сердечно-сосудистых заболеваний. Эндотелий играет ключевую роль в поддержании нормальных тонуса и структуры сосудов, локального гомеостаза и процессов пролиферации клеток сосудистой стенки [13].

Эти эффекты опосредуются продукцией и высвобождением таких вазоактивных медиаторов, как эндотелин, простациклин, тромбоксан A₂, свободные радикалы. Однако среди них наибольшее значение, вероятно, имеет NO. Оксид азота вызывает расслабление гладких мышц сосудов за счет снижения концентрации кальция в цитоплазме, опосредованного цГМФ, что приводит к вазодилатации; оказывает влияние на свертывание крови, подавляя агрегацию тромбоцитов и экспрессию молекул адгезии на моноцитах и нейтрофилах; предупреждает структурные изменения, ингибируя рост и миграцию гладкомышечных клеток. По данным иммуногистохимического метода, АПФ определяется преимущественно в эндотелии крупных и мелких коронарных артерий и артериол. В то же время активность фермента обнаруживается только в половине капилляров и практически полностью отсутствует в венах [39, 49].

Поскольку эти регулирующие эффекты могут нарушаться, в том числе и под действием ангиотензина II (А II), то препараты, блокирующие его продукцию, потенциально способны улучшить ситуацию. Показано, что при инфузии ангиотензина I (А I) в вену предплечья или коронарные артерии человека он превращается в А II, а ингибиторы АПФ блокируют это превращение. Первично вазодилатирующий эффект ингибиторов АПФ связан с подавлением образования А II. Вклад брадикинина в эффект ингибиторов АПФ продолжает обсуждаться. При длительном применении ингибиторы АПФ снижают АД даже у больных с низкорениновой АГ, что указывает на независимость их гипотензивного действия от снижения уровня А II. Брадикинин является мощным вазодилататором, вызывающим образование простациклина, NO и эндотелиального гиперполяризующего фактора. Точное измерение концентраций брадикинина в плазме технически сложно; было показано, что его уровни повышались или не менялись при подавлении АПФ. Хотя ингибиторы АПФ усиливали гемодинамические эффекты экзогенного брадикинина, тем не менее этот факт не позволяет судить о вкладе эндогенного брадикинина в действие ингибиторов АПФ. В одном из исследований было показано, что ингибиторы АПФ усиливают потокзависимую дилатацию сосудов человека, опосредованную эндотелием, за счет брадикининзависимого механизма [19].

Исследование TREND впервые продемонстрировало возможность улучшения эндотелиальной функции у больных ИБС, у которых отсутствовали АГ и сердечная недостаточность [27]. Рандомизированным 105 пациентам в течение 6 мес. проводили терапию квинаприлом 40 мг/сут или плацебо. Исходно и в конце исследования оценивали изменения диаметра коронарных артерий в ответ на ацетилхолин с помощью количественной коронарной ангиографии (КАГ). У больных группы квинаприла отмечено значительное улучшение эндотелиальной функции по сравнению с группой плацебо ($p=0,002$). Таким образом, подавление активности АПФ ослабляет сосудосуживающий эффект А II, его способность вызывать образование супероксидных радикалов и усиливает образование NO в эндотелиальных клетках вследствие накопления брадикинина. В исследовании BANFF сравнивались эффекты квинаприла 20 мг, эналаприла 10 мг, амлодипина 5 мг и лозартана 50 мг на кровоток и дилатацию плечевой артерии с помощью ультразвукового метода высокого разрешения у больных с ИБС. Хотя все препараты снижали АД, они отличались по способности к улучшению эндотелиальной функции [2]. Квинаприл был единственным препаратом, который вызвал статистически значимое ($p<0,02$) улучшение функции эндотелия по сравнению с исходным уровнем.

Недавно были получены данные о повышении экспрессии АПФ при атеросклерозе и возможном влиянии А II на прогрессирование заболевания за счет изменения экспрессии хемотаксических факторов и молекул адгезии, приводящих к развитию воспаления. Кроме того, тканевый А II может оказывать пролиферативный и тромбогенный эффекты. *Diet и соавт.* сообщили о том, что в атеросклеротических бляшках человека тканевой АПФ локализуется в области воспалительных клеток, особенно в очагах скопления макрофагов, и в эндотелиальных клетках мелких сосудов [11]. Накопление АПФ и металлопротеиназы в уязвимой бляшке может способствовать развитию ее локального кругового напряжения, нестабильности атеромы и, соответственно, острого коронарного синдрома.

Таким образом, накопление АПФ в сосудистых поражениях может играть роль в патогенезе коронарной болезни сердца, а ингибиторы АПФ - оказывать положительное влияние не только на функциональное состояние эндотелия, но и на сосудистое ремоделирование. Благоприятные вазопротективные эффекты ингибиторов АПФ, по-видимому, связаны не только с уменьшением синтеза А II, но и вследствие повышения уровня брадикинина и, соответственно, влияния на продукцию NO.

Результаты по оценке влияния длительного применения ингибиторов АПФ на течение атеросклеротической болезни. В исследование QUIET были включены более 1750 больных стабильной ИБС с нормальным АД, которые получали квинаприл 20 мг/сут или плацебо в течение 3 лет [30]. У больных группы квинаприла часто-

та сосудистых осложнений была на 13% ниже, чем в контрольной группе, однако различие не достигло статистической значимости. Возможно, это было связано с включением в исследование больных с низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, выбором относительно низкой дозы квинаприла и высокой частотой дополнительного включения и исключения больных в ходе наблюдения. При *post hoc* анализе оказалось, что у больных с уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности, превышавшем медиану этого показателя во всей популяции исследования (130 мг/дл), наблюдалось статистически значимое снижение риска прогрессирования ИБС, по данным коронарной ангиографии [6].

В этой связи представляет интерес клинико-экономическая оценка одного из препаратов группы иАПФ — квинаприла. Основываясь на результатах ряда зарубежных и отечественных исследований, можно провести модельные расчеты при использовании квинаприла в конкретных клинических ситуациях и продемонстрировать выгодные качества этого препарата.

Артериальная гипертензия и ИБС. При проведении клинико-экономической экспертизы Аккупро при артериальной гипертензии и ИБС использовались данные рандомизированного исследования, проводившегося у пациентов с АГ и ИБС [30]. Применение Аккупро в средней дозе 20 мг/сут течение 3 лет привело в сравнении с плацебо к уменьшению риска сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и серьезного нарушения перфузии коронарных артерий (рис. 2). Как свидетельствуют полученные результаты, наибольшие различия между группами больных стали появляться через 2 года исследования. В группе плацебо через 3 года исследования понадобилось провести большее количество оперативных вмешательств по поводу ИБС (рис. 3). Эти данные могут быть объяснены, исходя из известных фактов наибольшего в сравнении с блокаторами рецепторов к ангиотензину, блокаторами медленных кальциевых каналов дигидропиридинового ряда способностью кинаприла к нормализации сосудистого тонуса путем уменьшения эндотелиальной дисфункции [2]. Кроме того, *post hoc* анализ выявил, что пациенты с холестерином ЛПНП, повышенным по сравнению со средним уровнем холестерина изученной популяции пациентов (130 мг/децилитр), имели статистически существенное уменьшение прогрессирования ИБС [6]. Результаты были экстраполированы на отечественные условия при расчете показателя «стоимость/эффективность» (на 100 больных). В группе плацебо частота оперативного вмешательства составляет 36,5 (~37), в группе, получавших Аккупро, - 27,2 (~27). Больные в одной из групп получали в течение 36 мес. Аккупро по 20 мг/сут. Стоимость лечения препаратом составила 300 руб./мес. $\times$ 36 мес. = 10 800 руб. за 3 года на пациента, а на 100 больных — 1 080 000 руб. В группе плацебо через 3 года исследования понадобилось провести большее количество опе-

ративных вмешательств по поводу ИБС. Общие расходы на операцию и обследование составят не менее 52 тыс. руб. на 1 больного [21]. Учитывая, что разница в количестве больных, нуждающихся в операции, больше в группе плацебо на 10 человек на каждую сотню пациентов, расходы на кардиохирургическое лечение в стационаре составляют не менее 520 тыс. руб. Общие цифры стоимости адекватной гипопиридемии терапии статинами и антитромбоцитарными препаратами в течение года для 100 пациентов (336 тыс. руб.) и программа реабилитации для того же количества пациентов (459 тыс. руб.) составят 795 тыс. руб. Результирующая разница стоимости между группой плацебо и группой Аккупро: 4 865,5 тыс. руб. – 4 630,5 тыс. руб. = 235 тыс. руб. на каждые 100 пациентов, что указывает на явные экономические преимущества лечения квинаприлом (табл. 2).

Показатель NNT или число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ), при этом будет равен 10, т.е. $1 \div (0,37 - 0,27)$ (потребность в оперативном лечении), что совпадает с вышепроизведенными расчетами по экономической эффективности квинаприла и подтверждает правильность сделанных выводов.

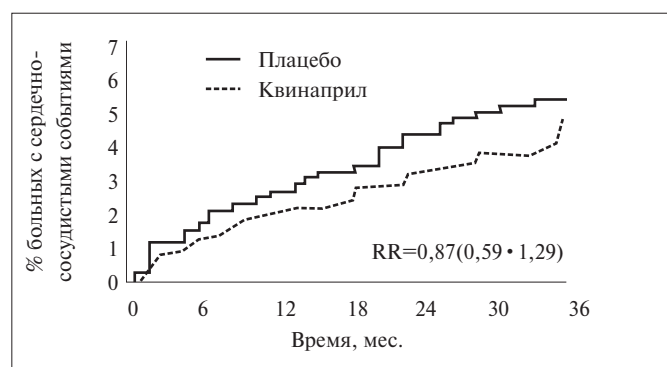
NNT = 1 + снижение абсолютного риска.

Прогнозный показатель экономической выгоды применения квинаприла может быть определен через соотношение шансов (OR) оперативного вмешательства в сравнении с одним курсом применения препарата у такого же числа больных.

$$OR = (37 \times 73) \div (27 \times 63) = 1,59.$$

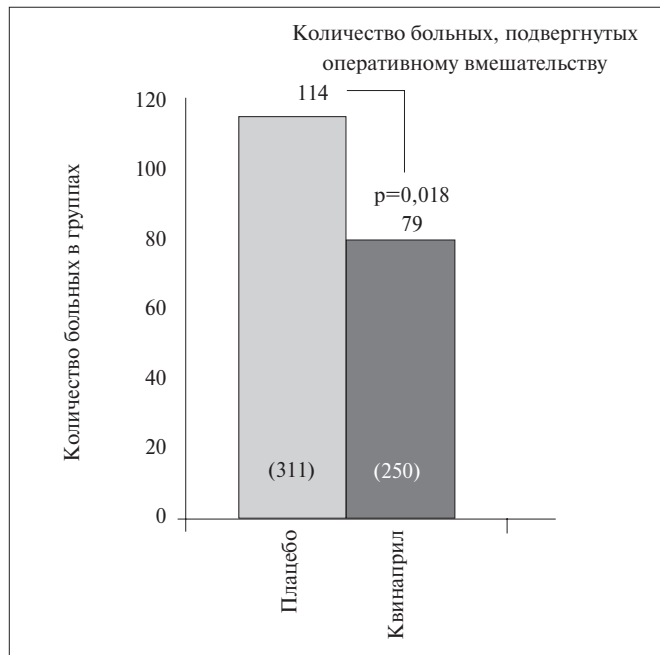
Предполагаемые расходы на 1 больного в группе получавших Аккупро 4 630,5 тыс. руб. + 100 чел. = 46350 руб., в группе плацебо - 48 655 руб. С учетом показателя NNT расходы в группе плацебо составят 48 655 руб. $\times$ 1,59 = 77 361 руб. Таким образом, на 1 руб.,

Рис. 2
Динамика риска сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и серьезного нарушения перфузии коронарных артерий при использовании квинаприла в сравнении с плацебо



Примечание. RR - относительный риск событий.

Рис. 3
Количество больных, которым по результатам трехгодичного наблюдения проведена ангиопластика коронарных сосудов



Примечание. p - достоверность различий.

вложенный в лечение Аккупро, получаем 77 631 руб. + 46 350 руб. = 1,7 руб. экономической выгоды (прирост экономической отдачи - 70%). Таким образом, Аккупро, снижая вероятность оперативного вмешательства по реваскуляризации сердца у пациентов с АГ и ИБС, позволяет добиться существенной экономии материальных ресурсов на лечение этих больных.

Сердечная недостаточность. Аккупро доказал свою высокую эффективность в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [42, 50]. В одном из исследований [1], посвященных изучению иАПФ при ХСН (фракция выброса левого желудочка $\leq 40\%$), установлено, что при назначении Аккупро в дозе 20 мг/сут 94% больных улучшили функциональный класс (по NYHA), то есть перешли из III во II и только 6% остались в III функциональном классе. В группе сравнения, получавшей каптоприл 50 мг/сут, 22% больных ($p < 0,05$) остались в III функциональном классе (только 78% пациентов улучшили класс до II). Это позволяет прогнозировать стоимость перевода больных из более тяжелой (III NYHA) в менее тяжелую (II NYHA) стадии сердечной недостаточности с использованием этих иАПФ. Снижение абсолютного риска перехода II стадии NYHA в III стадию NYHA при замене каптоприла на Аккупро составит 0,22 - 0,06 = 0,16. При этом NNT = $1 \div 0,16$ = 6,25. В модельном прогнозе на один курс Аккупро для уменьшения степени сердечной недостаточности требуется 6,25 курсов каптоприла. Стоимость лечения Аккупро в дозе 20 мг/сут в течение 12 нед. составит 840 руб. Средневзвешенная стоимость каптоприла (препа-

Таблица 2

Прогнозные клинко-экономические результаты использования
квинаприла при ИБС

Показатель	Плацебо	Квинаприл
Частота оперативного вмешательства	0,365	0,272
Количество больных из каждой сотни, которые будут нуждаться в операции ангиопластики	37	27
Суммарная стоимость операций в группах (тыс. руб.)	1924	1404
Стоимость реабилитации после оперативного лечения в течение года в группах (тыс. руб.)	1698,3	1239,3
Стоимость поддерживающей лекарственной терапии после операции за один год (тыс. руб.)	1243,2	907,2
Стоимость лечения Аккупро в течение 3 лет на каждые 100 больных (тыс. руб.)	—	1080
Суммарные затраты в группах (тыс. руб.)	4 865,5	4 630,5
Результирующая разница стоимости на 100 пациентов (тыс. руб.)	+ 235	

рат Капотен) составляет 104 руб. за упаковку в 28 таблеток по 25 мг [22]. Следовательно, с учетом необходимой дозировки 50 мг/сут стоимость одного 12-недельного курса лечения составляет 624 руб. (табл. 3).

Прогнозное же значение затрат при лечении каптоприлом $624 \times 6,25 = 3900$ руб. за 12 нед., что в 4,6 раза выше, чем соответствующий показатель Аккупро: 3900 руб. [стоимость курса капотена] + 840 руб. [стоимость курса Аккупро]. Следовательно, лечение Аккупро больных сердечной недостаточностью экономически более оправдано, чем каптоприлом.

Профилактика развития почечной недостаточности у больных СД 2-го типа и нефропатией. При СД 2-го типа частота протеинурии достигает 42%, в ряде случаев это говорит о поздней стадии поражения почек [14, 44]. Необходимость в лечении гемодиализом или трансплантации почек в последние годы существенно возрастает, причем растет удельный вес пациентов со 2-м типом СД [32, 48].

При использовании иАПФ (это относится и к Аккупро) протеинурия в течение 5 лет развивается только у 12% больных в противовес использованию плацебо [31]. Расчетная стоимость лечения Аккупро в течение 5 лет на 1 пациента составит 300 руб. / мес. $\times$ 12 мес. $\times$ 5 лет = 18 тыс. руб. С учетом возрастающего дисконтирования в 5% в год - 20,8 тыс. руб. На 100 больных этот показатель составит 2,08 млн. руб. У 12 больных разовьется почечная недостаточность, требующая проведения гемодиализа. Вообще же до 36% больных, нуждающихся в диализе, составляют пациенты с поражением почек вследствие диабетической нефропа-

Таблица 3

Показатели	Лечение каптоприлом 50 мг/сут	Лечение Аккупро 20 мг/сут
Процент больных, перешедших из класса II в класс III (по NYHA)	78	94
Стоимость 12-недельного курсового лечения (руб.)	624	840
Прогнозное соотношение курсов лечения на основании расчета NNT	6,25	1
Прогнозное значение затрат при курсовом лечении	3900	—

тии. Средняя стоимость гемодиализа - 632 руб. за сеанс (требуются минимум два сеанса в неделю). Расходы на один год хронического гемодиализа составляют не менее 60,6 тыс. руб. Это означает, что на 12 больных придется израсходовать как минимум 727 тыс. руб. за год. Всего же с учетом стоимости препарата расходы будут в пределах 2,08 млн. руб. + 727 тыс. руб. = 2,81 млн. руб. В то же время, если не назначать Аккупро, у 42 больных диализ будет необходим, а это потребует 60,6 тыс. руб. $\times$ 42 = 2,55 млн. руб., что меньше по стоимости, чем лечение квинаприлом. Но эти результаты не отражают истинного положения вещей, поскольку необходимость в гемодиализе в группе плацебо возникает раньше. В исследовании RENAAL [5] было убедительно показано, что при использовании плацебо в течение одного года выраженная почечная недостаточность возникает в 5% случаев, через два года - в 17, через три года - более чем в 40% случаев. Итак, из каждой сотни пациентов, не получавших лечение препаратами, воздействующими на РААС, через один год диализ потребует 5, через два года - 17, через три года - 40 больным. При моделировании положим, что всем больным удалось выжить в течение 3-летнего срока наблюдения, таким образом, больные, которым диализ потребовался уже в первый год, получали его в два последующие года и т.д. Расходы на диализ в группе плацебо за первый год составят 60,6 тыс. руб. $\times$ 5 = 303 тыс. руб. (при дисконтировании в 5% - 318,2 тыс. руб.), за второй год - 60,6 тыс. руб. $\times$ 17 = 1,03 млн. руб. (после дисконтирования - 1,08 млн. руб.), а за третий год - 60,6 тыс. руб. $\times$ 40 = 2,42 млн. руб. (с дисконтированием - 2,54 млн. руб.). Итого за три года расходы на диализ в группе плацебо могут достичь 3,94 млн. руб. (табл. 4).

Ориентируясь на эту цифру, сопоставим экономическую эффективность Аккупро с отсутствием терапии. Даже если ориентироваться на стоимость терапии квинаприлом за пять лет, а расходы на диализ в группе плацебо подсчитать за три года, экономическая выгода использования иАПФ очевидна и в денежном эквиваленте на каждую сотню больных с СД 2-го типа, имею-

Таблица 4

Моделирование затрат у больных с нефропатией и СД 2-го типа при лечении Аккупро и без терапии для профилактики развития почечной недостаточности

Показатели	Отсутствие лечения, руб.	Аккупро, руб.
Стоимость лечения одного пациента в течение 5 лет	—	300 руб./мес. x 12 мес. x 5 лет = 18 тыс.
Стоимость лечения в течение 5 лет на 100 больных (с учетом дисконтирования)	—	2,08 млн.
Средняя стоимость проведения гемодиализа в течение года	60,6 тыс.	60,6 тыс.
Соотношение случаев гемодиализа в группах	5,3	1
Расходы на диализ в течение 1 года	60,6x5=303 тыс.	—
Расходы на диализ в течение 2 года	60,6x17=1,03 млн.	—
Расходы на диализ в течение 3 года	60,6x40=2,42 млн.	60,6 x 12 = 727,2 тыс.
Суммарные расходы в группах (с учетом дисконтирования)	3,94 млн.	2,81 млн.

щих МАУ, составляет 550 тыс. руб. Если допустить, что динамика прогрессирования нефропатии в группе плацебо за последующие два года практически не меняется, то следует добавить еще как минимум 5,08 млн. руб. на процедуру гемодиализа. В этом случае превышение расходов в группе плацебо над группой квинаприла в модельном исследовании может превысить 5,5 млн. руб. на 100 больных. На 1 больного это дает прирост экономической эффективности в 55 тыс. руб., что более чем в 2 раза превышает затраты на приобретение Аккупро (табл. 4).

Экономические преимущества Аккупро перед отсутствием лечения при оценке показателя ОР таковы: на 1 случай гемодиализа при применении Аккупро придется 5,3 случая в группе плацебо. В первом случае расходы будут состоять из стоимости препарата на год лечения и оплаты процедуры гемодиализа, что составит 20,8 тыс. руб. + 60,6 тыс. руб. = 81,4 тыс. руб./год. В то же время стоимость процедур гемодиализа в группе плацебо составит 5,3 x 60,6 тыс. руб. = 321,2 тыс. руб., что больше в 3,9 раза. Таким образом, только за счет снижения вероятности развития почечной недостаточности, требующей процедуры хронического гемодиализа у больных с СД 2-го типа, Аккупро позволяет почти в 4 раза сократить расходы на лечение.

Сахарный диабет 2-го типа. Сахарный диабет (СД) — одна из наиболее распространенных причин хронической почечной недостаточности, развивающейся вследствие диабетической нефропатии, частота которой при СД 2-го типа составляет 10% у больных с длительностью диабета менее 5 лет, 20-35% — у больных со стажем диабета 20 лет, и 50-57% — при большей длительности заболевания [16]. Микроальбуминурия при СД 2-го типа может являться предвестником развития не только почечной патологии, но и сердечно-сосудистых заболеваний [35, 36, 45].

При моделировании ситуации не менее чем у 40% больных в выделенных группах больных СД с АГ и цереброваскулярной патологией имеют микроальбуминурию (МАУ) [41]. Количество же таких больных может быть определено как 358 000 чел. x 0,4 = 143,2 тыс. чел.

143,2 тыс. чел. x 20 дней нетрудоспособности (средняя величина) = 2,864 млн. дней нетрудоспособности, или 95,5 тыс. мес.

Выплаты по листам нетрудоспособности: 95,5 тыс. мес. x 5210 руб. = 497,6 млн. руб. Недополучение общественного продукта: 2,864 млн. дней x 150 дней = 429,6 млн. руб. Суммарные потери: 497,6 млн. руб. + 429,6 млн. руб. = 927,2 млн. руб. Аккупро уменьшает до нормы выведение белка с мочой у больных с СД 2-го типа [12], имеющих АГ, причем для нормализации АД и показателей МАУ лечение продолжалось в течение 8 нед., при этом использовались дозировки от 10 до 40 мг препарата в день (в среднем — 20 мг/сут).

Пациенты с СД 2-го типа с нефропатией и АГ имеют повышенный риск инсульта (относительный риск

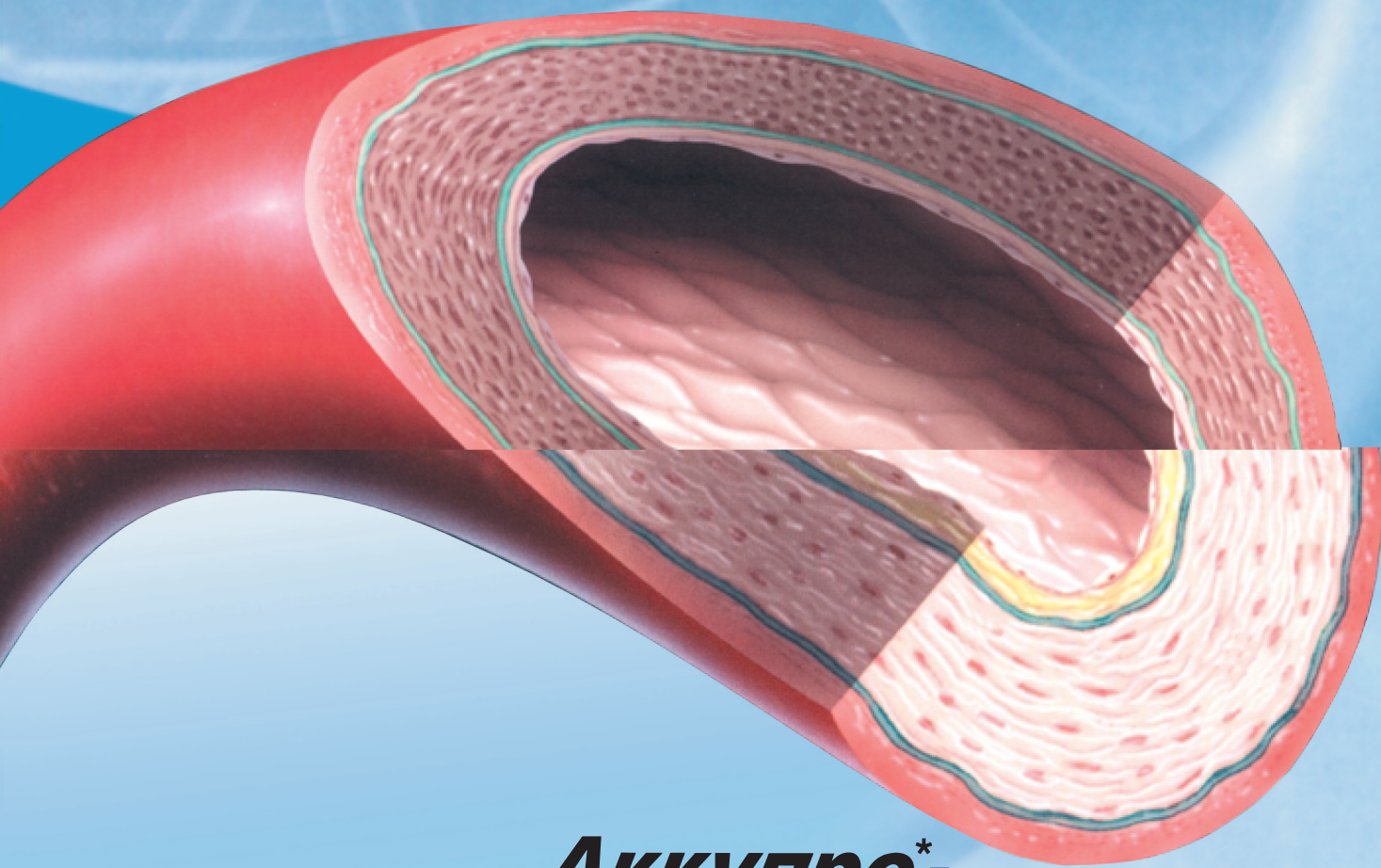
Таблица 5

Прогнозные расчеты затрат на лечение инсульта у больных СД 2-го типа с МАУ или нефропатией

Абсолютный риск развития нефропатии у больных с СД 2-го типа к моменту установления диагноза	0,13
Прогнозное число больных СД 2-го типа с нефропатией к моменту установления диагноза	46540
Абсолютный риск инсульта у больных СД 2-го типа с нефропатией и АГ	0,4
Прогнозное число больных СД 2-го типа с нефропатией и АГ, которые могут иметь инсульт	18600
Прогнозное число больных СД 2-го типа с МАУ к моменту установления диагноза	143 200
Абсолютный риск инсульта у больных СД 2-го типа с МАУ и АГ	0,08-0,1
Прогнозное число больных СД 2-го типа с МАУ и АГ, которые могут иметь инсульт	14320
Общее прогнозное число больных СД 2 типа с МАУ или нефропатией + АГ, которые могут иметь инсульт	39920
Стоимость 1 инсульта в течение года (руб.)	81 440
Прогнозируемые общественные потери для больных СД 2-го типа и АГ, имеющих МАУ или нефропатию (млрд. руб./год)	3,25

Аккупро*

**Стойкий контроль АД,
надежная защита
органов-мишеней**



Аккупро*

квинаприл: таблетки по 5, 10, 20, 40 мг

Аккупро* — торговая марка квинаприла гидрохлорида, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Квинаприл быстро метаболизируется с образованием квинаприлата, который, по данным исследований у человека и животных, является мощным ингибитором ангиотензинпревращающего фермента. Квинаприл у человека и животных ингибирует активность циркулирующего и тканевого АПФ и благодаря этому снижает вазопрессорную активность и выработку альдостерона. Максимальная концентрация квинаприлата в плазме достигается примерно через 2 часа после приема внутрь квинаприла. Квинаприлат выводится главным образом почками; период полувыведения из организма составляет 26 часов. Примерно 97% квинаприла или квинаприлата циркулирует в плазме в связанном с белками виде. У больных почечной недостаточностью период полувыведения квинаприлата увеличивается по мере снижения клиренса креатинина.

Показания: Артериальная гипертензия. Аккупро* показан для лечения артериальной гипертензии. У больных артериальной гипертензией Аккупро* эффективен в виде монотерапии или в комбинации с тиазидными диуретиками и бета-адреноблокаторами.

Хроническая сердечная недостаточность. Аккупро* в комбинации с диуретиком и/или сердечным гликозидом эффективен в лечении хронической сердечной недостаточности.

Противопоказания: Аккупро* противопоказан больным с повышенной чувствительностью к препарату и больным, у которых в анамнезе наблюдался ангионевротический отек, связанный с лечением ингибитором АПФ. Аккупро* противопоказан при стенозе почечных артерий, гемодинамическом стенозе аортального или митрального клапана, гипертрофической кардиомиопатии, первичном гиперальдостеронизме, выраженном нарушении функции почек (клиренс креатинина 10 мл/мин), гемодиализе, первичном заболевании или нарушении функции печени, состоянии после трансплантации почки, в период лактации и беременности. Он также противопоказан детям.

Дозировка и способ применения: Артериальная гипертензия. Монотерапия: рекомендуемая начальная доза Аккупро* у больных, не получающих диуретики, составляет 10 или 20 мг один раз в сутки. В зависимости от клинического эффекта дозу можно титровать (увеличивая вдвое) до поддерживающей дозы 20 или 40 мг/сут, которую обычно назначают в один прием или делят на две части. Как правило, менять дозу следует с интервалами в 4 недели.

Сопутствующая терапия диуретиками: У больных, продолжающих прием диуретиков, рекомендуемая начальная доза Аккупро* составляет 5 мг; в последующем ее титруют (как указано выше) до тех пор пока не будет достигнут оптимальный эффект.

Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендуемая начальная доза у больных хронической сердечной недостаточностью составляет 5 мг один или два раза в сутки. Если переносимость начальной дозы Аккупро* хорошая, то ее можно титровать до эффективной дозы, которая обычно составляет 10–40 мг/сут в два равных приема в сочетании с сопутствующей терапией. При нарушении функции почек начальную дозу рекомендуется уменьшить.

Побочное действие: В контролируемых исследованиях чаще всего встречались головная боль (7,2%), головокружение (5,5%), кашель (3,9%), утомление (3,5%), ринит (3,2%), тошнота и/или рвота (2,8%) и миалгии (2,2%) соответственно.

Беременным применять не рекомендуется. Кормящим женщинам применять препарат рекомендуется с осторожностью.

Форма выпуска: таблетки, покрытые оболочкой, по 5, 10, 20 и 40 мг по 30 шт. в упаковке.

Инструкция по медицинскому применению Аккупро*. Утверждено МЗ РФ 27.08.2002. RUS/QUINAPrAb/I-02 IPI 531

Для получения полной информации о назначении обращайтесь, пожалуйста, в представительство компании «Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи»



Аккупро* — зарегистрированная торговая марка Парке-Дейвис ГмбХ — компания группы Пфайзер
Представительство компании «Пфайзер Интернэшнл ЭлЭлСи». 109147 Москва, Таганская ул., 21. Телефон: (095) 258-5535, факс: (095) 258-5538

равен 4) в сравнении с теми, кто не имеет нефропатии (в среднем 13% больных с СД 2-го типа к моменту установления диагноза уже имеют нефропатию и АГ) [4, 23]. Экстраполируемое количество первичных больных с нефропатией составит 13% от 358 тыс. чел., или 46 540 чел. (табл. 5).

Частота развития сосудистых мозговых осложнений в группе больных с МАУ составляет, по различным оценкам, 8-10% [9, 28]. Если допустить, что число больных с нарушениями мозгового кровообращения среди лиц с МАУ составляет 10%, то общее число таких пациентов составит 143,2 тыс. чел. $\times 0,1 = 14\,320$ чел. 358 тыс. $\times 0,1 = 35\,800$ чел. Число же больных с нефропатией и сосудистыми нарушениями мозга с учетом повышенного риска должно быть не менее 40% от расчетного числа (46 540 чел. $\times 0,4 \sim 18\,600$ чел.). Общее количество ожидаемых нарушений мозгового кровообращения по группам больных СД 2-го типа с МАУ и нефропатией составит $14\,320 + 18\,600 = 39\,920$ чел. $35\,800$ чел. $+ 18\,600$ чел. = 54 400 чел. По расчетам стоимости нарушения мозгового кровообращения случай заболевания с учетом прямых и косвенных расходов, включая годичную реабилитацию, составляет 81,44 тыс. руб. (расходы на лечение мозговых сосудистых катастроф 64,065 млрд. руб. $\div$ количество больных 786 652 чел.) [41]. Следовательно, общественные потери для больных СД 2-го типа с сосудистыми катастрофами на фоне гипертензии с МАУ или нефропатией составят 81,44 тыс. руб. $\times 39\,920$ чел. = 3,25 млрд. руб. $\times 54\,400$ чел. = 4,43 млрд. руб. Если назначить квинаприл больным СД 2-го типа с МАУ, то стоимость лечения в течение года составит 300 руб. $\times 12$ мес. = 3600 руб. на 1 больного в год. Предупреждая один случай нарушения мозгового кровообращения, можно получить экономию в 77,12 тыс. руб. в течение года [81,44 тыс. руб. - 3600 руб. = 77,8 тыс. руб.], а экономическая эффективность препарата при этом составит 77,8 тыс. руб. $\div 3600$ руб. = 21,4. То есть на каждый рубль, вложенный в назначение Аккупро, придется не менее 21 руб. экономического эффекта. Таким образом, эффективно предупреждая развитие сосудистых катастроф у больных с СД и нарушенной функцией почек, Аккупро позволяет добиться высокого экономического эффекта, превышающего финансовые вложения в его назначения более чем в 20 раз.

Артериальная гипертензия. Эффективность Аккупро доказана у больных с артериальной гипертензией и избыточной массой тела И.Е. Чазовой и соавт. в многоцентровом рандомизированном исследовании в параллельных группах у 1974 больных (ИТТ) [51]. В группе активного лечения применялся Аккупро в дозе 20 мг/сут через 4 нед., при недостаточной эффективности доза препарата увеличивалась до 40 мг в день, а у тех, у кого не был достигнут желаемый результат, через 4 нед. добавлялся мочегонный компонент. Различия заключались в значительно меньшем достижении целевого уровня АД в группе без Аккупро (только 46% больных). В группе, в которой применялась ак-

Таблица 6
Разница в стоимости программ курации без терапии и с терапией Аккупро

Показатели	Без терапии Аккупро	Терапия Аккупро
Стоимость применения Аккупро у 100 больных в течение года (тыс. руб.)	—	360
Количество пациентов, у которых может развиваться ОНМК (модель)	8	3
Прогнозируемые расходы на лечение и реабилитацию ОНМК в группах (тыс. руб.)	651	244,3

тивная тактика использования Аккупро, целевой уровень АД отмечен у 74% пациентов. Достижение целевого уровня АД может в последующем существенно снизить сердечно-сосудистую смертность и инвалидизацию вследствие осложнений АГ. По различным оценкам, у 15% больных с неконтролируемой АГ и избыточной массой тела в течение года может осложниться развитием инсульта [24, 25]. Проведенный экономический расчет на 100 пациентов в группе контроля продемонстрировал, что в течение года 8 человек (15% от 54 с ненормализованным АД) могут перенести ОНМК, а в группе Аккупро - 3 человека. Стоимость применения Аккупро у 100 больных в течение года составит в среднем 360 тыс. руб. К этому следует добавить стоимость лечения и реабилитации 3 потенциальных больных с ОНМК: 81,44 тыс. руб. $\times 3 = 244,3$ тыс. руб. [41]. Суммарно расходы на лечение в этой группе составят 604 тыс. руб. в год, в среднем 6 тыс. руб. на 1 больного. В контрольной группе основные расходы будут связаны с развитием инсультов: 8 чел. $\times 81,44$ тыс. руб. = 651 тыс. руб. Таким образом, использование Аккупро по стоимости несколько меньше тех случаев, когда медикаментозная терапия не используется. Отсутствие фармакотерапии иАПФ в данном случае не удешевляет лечение. Разница в стоимости программ курации в этих группах больных составляет 500 руб.(!) на 1 человека в год (табл. 6).

Нетрудно предположить, что число больных в группе без медикаментозной поддержки, у которых АД не будет находиться в пределах целевых значений, будет возрастать, что, в свою очередь, может привести к увеличению числа сосудистых катастроф и возрастанию стоимости болезни. Медикаментозное адекватное лечение АГ требует затрат и может принести ощутимые экономические результаты лишь с течением времени. Поэтому в последние годы наряду с утилитарным понятием стоимости все чаще употребляют и такой термин, как «гуманная стоимость» (human cost) [15], подразумевая экономическое «бремя» осложнений АГ - нарушений мозгового кровообращения, острого инфаркта миокарда, терминальных ста-

дий почечной недостаточности, требующей дорогостоящих диализных процедур. Проведенный фармакоэкономический анализ позволяет рекомендовать Аккупро (квинаприл) к широкому применению, т.к. он способен сократить общественные расходы вследствие уменьшения вероятности наступления вышеперечисленных осложнений.

Заключение. По минимальной оценке, объем государственного финансирования здравоохранения (из бюджетов всех уровней и средств обязательного медицинского страхования) в реальном выражении уменьшился в течение 90-х гг. на треть. Его рост, начавшийся с 2000 г., пока не достаточен для компенсации произошедшего снижения. Между тем гарантии бесплатного медицинского обслуживания населения, установленные в советское время, остались практически неизменными, а затраты, необходимые для их обеспечения, увеличились вследствие появления новых фондоемких медицинских технологий и новых дорогостоящих лекарственных препаратов. В таких условиях проведение клинко-экономических исследований является очень полезным инструментом для рационального стратегического распределения средств в здравоохранении. Задачи организации медицинской помощи населению на современном этапе заключаются в том, чтобы эффективно и экономично использовать имеющиеся ресурсы здравоохранения, увеличить доступность и повысить качество медицинских услуг.

Как и все фармакоэкономические исследования, анализ влияния терапии квинаприлом конкретных заболеваний сердечно-сосудистой системы и их осложнений на потенциальные расходы здравоохранения может быть подвергнут целому ряду критических замечаний. Результаты фармакоэкономических исследований (особенно модельные исследования) не могут быть с легкостью обобщены и экстраполированы на разные страны, так как существуют отличия в системах здравоохранения, медицинской практике и стоимости отдельных медицинских процедур. Например, допускается, что в расчетах приверженность пациентов лечению квинаприлом будет равна 100%, хотя в реальной практике редко достигается даже близкий уровень. Весьма сложно прогнозировать долгосрочные лечебные эффекты, основываясь на непродолжительных клинических исследованиях. Все неблагоприятные явления, связанные как с самой АГ, так и с действием препаратов, суммарные выгоды для здравоохранения могут быть не учтены за короткий период исследования. Например, госпитализация, хотя и редкое, но важное и дорогостоящее событие в случае плохо контролируемой артериальной гипертонии. Краткосрочные исследования могут недооценить истинные затра-

ты на плохо контролируемую АГ. В то же время построение экономической модели, основанной на краткосрочных исследованиях, может быть использовано для прогнозирования долгосрочных последствий лечения, пока не доступны данные лонгитюдных исследований, достоверно определяющих то, что исходы клинического исследования (исследований) связаны именно с конкретной лечебной стратегией. Лучшие условия для адекватной оценки частоты обострений требуют включения большого количества пациентов. Однако в модельных расчетах можно дополнять, комбинировать данные из ряда клинических исследований. Соотношение «стоимость/эффективность» различных лечебных стратегий должно рассматриваться лицами, принимающими решение в здравоохранении для обеспечения наилучшего распределения его ресурсов.

Модельное исследование для определения затрат при лечении АГ, АГ в сочетании с СД 2-го типа и нефропатией, а также ИБС доказало, что введение квинаприла в схемы лечения является выгодным, с фармакоэкономической точки зрения, и доступным по ценам для российского здравоохранения.

- Аккупро является клинически эффективным и одним из наименее затратных иАПФ, позволяющим добиться существенной экономии материальных ресурсов при различной сердечно-сосудистой патологии.
- За счет снижения необходимости в проведении реваскуляризирующих операций у больных с артериальной гипертензией и ИБС, Аккупро позволяет экономить до 235 тыс. руб. на каждые 100 пациентов по сравнению с отсутствием медикаментозного лечения. При этом на каждый вложенный в Аккупро рубль можно получить до 1,7 руб. экономической отдачи.
- Замедляя развитие почечной недостаточности у больных СД 2-го типа, требующей гемодиализа, Аккупро позволяет сократить расходы на лечение таких больных почти в 4 раза за счет снижения количества пациентов, которым такая процедура может потребоваться.
- У больных СД 2-го типа, сопровождающегося МАУ с артериальной гипертензией, Аккупро эффективно предотвращает развитие мозговых сосудистых катастроф, за счет чего достигается экономия финансовых ресурсов более чем в 77 тыс. руб. при предупреждении одного случая инсульта.
- Аккупро позволяет достигать целевого уровня АД у большого количества больных АГ, что продемонстрировано и в российском многоцентровом исследовании ЭКО. Это позволяет получить экономические преимущества при длительной терапии АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Acanfora D., Furgi G., Trojano L. et al. Quinapril in patients with congestive heart failure: controlled trial versus captopril // *Am J Ther.* - 1997. - 4(5-6):181-188
2. Anderson T.J., Elstein E., Haber H., Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF Study) // *J.Am.Coll.Cardiol.* - 2000. - 35:60-66
3. Barthelemy C., Eurin J., Lechat P. et al. The mechanism of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril is not related to bradykinin level in heart tissue // *Peptides.* - 2002. - Vol.23. - No.6.:1161-1169
4. Borch-Johnsen K. The cost of nephropathy in Type 2 diabetes // *Pharmacoeconomics.* - 1995. (Suppl. 1). -P.40-45.
5. Brenner B.M., Cooper M.E., Zeeuw D.D. et al. The losartan renal protection study—rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) // *J.Renin. Angiotensin. Aldosterone. Syst.* - 2000. - Vol.1. - No.4.:328-335.
6. Cashin-Hemphill L., Holmvang G. Et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition as antiatherosclerotic therapy: no answer yet. QUIET Investigators. QUinapril Ischemic Event Trial. *Am J Cardiol* 1999;83:43-47
7. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572
8. Conroy et al, *Eur Heart J*, 2003, 24:987-1003
9. Dalal P.M., Parab P.V. Cerebrovascular disease in type 2 diabetes mellitus // *Neurol India.* 2002 Dec;50(4):380-385
10. De Vegt F., Dekker J.M., Ruhe H.G. et al. Hyperglycaemia is associated with all-cause and cardiovascular mortality in the Hoorn population: the Hoorn Study // *Diabetologia.* - 1999. - Vol.42. - P.926-931
11. Diet F., Pratt R.E., Berry G.J. et al. Increased accumulation of tissue ACE in human atherosclerotic coronary artery disease. *Circulation* 1996;94:2756-67
12. Dominguez L.J., Barbagallo M., Kattah W. et al. Quinapril reduces microalbuminuria in essential hypertensive and in diabetic hypertensive subjects // *Am. J. Hypert.* - 1995. - Vol.8. - P.808-814
13. Dzau V., Bernstein K., Celermaier D. et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol* 2001;88 (Suppl L):1-20
14. Eastman R.C., Cowie C.C., Harris M.I. Undiagnosed diabetes or impaired glucose tolerance and cardiovascular risk // *Diabetes Care.* - 1997. - Vol.20. - P.127-128.
15. Elliott W.J. The economic impact of hypertension // *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2003 May-Jun;5(3 Suppl 2):3-13.
16. Gall M.A., Rossing P., Skott P. et al. Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulindependent) diabetic patients // *Diabetologia.* - 1991. - Vol.34. - P.655-661.
17. Goldberg R.B. Cardiovascular disease in diabetic patients // *Med. Clin. North Am.* -2000. - Vol.84. - N1. - P.81-93.
18. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension—European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–1053
19. Horning B., Kohler C., Drexler H. Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997;95:1115-8
20. <http://hd13.narod.ru/books/much01/muh01-1-4.htm>
21. <http://www.celt.ru>
22. <http://www.pharmindex.ru>
23. Kramer H.J., Nguyen Q.D., Curhan G., Hsu C.Y. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus // *JAMA.* 2003 Jun 25;289(24):3273-3277.
24. Kurth T., Gaziano J.M., Berger K. et al. Body mass index and the risk of stroke in men // *Arch Intern Med.* 2002 Dec 9-23;162(22):2557-62.
25. Lausanne J.B. Stroke prevention by the practitioner // *Cerebrovasc Dis.* 2003;15 Suppl 2:1-69
26. Lonn E.M., Yusuf S., Jha P. et al. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994;90:2056-69
27. Mancini G.B.J., Henry G.C., Macaya C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996;94:258-65
28. Martin S., Reipen M., van Leendert R., Beuth J., Kolb H., Scherbaum W.A. Pilot study of controlled retrospective analysis (retrolective study design) of care for type 2 diabetics since 1990 // *Dtsch Med Wochenschr.* 2003 May 23;128(21):1173-1178.
29. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-77
30. Pitt B., O'Neill B., Feldman R. et al. QUIET Study Group. The Quinapril Ischemic Event Trial (QUIET) evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol* 2001;87:1058-63
31. Ravid M., Lang R., Rachmani R., Lister M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Arch.Int.Med.* - 1996. - Vol.156. - P.286-289
32. Ritz E. Nephropathy in type 2 diabetes // *J. Intern. Med.* - 1999. - Vol.245. - No 2. - P.111-126.
33. Simpson D., Noble S., Goa K.L. Perindopril: in congestive heart failure // *Drugs.* 2002;62(9):1367-1377
34. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302
35. Watts G.F. Diabetic renal disease // In: *Diabetic complications* / Ed. Shaw K.M. - Wiley, 1996. - P.27-52.
36. Wrenger E., Neumann K.H., Lehnert H. Diagnostics and therapy of diabetic nephropathy // *Urologe A.* 2003 Feb;42(2):W269-84
37. www.athero.ru
38. www.escardio.org
39. Yamada H., Fabris B., Allen AM. et al. Localization of angiotensin-converting enzyme in rat heart. *Circ Res* 1991;68:141-9, Falkenhahn M, Franke F, Bohle RM, et al. Cellular distribution of angiotensin-converting enzyme after myocardial infarction. *Hypertension* 1995;25:219-26
40. Алмазов В.А., Блазосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Синдром инсулинорезистентности (история вопроса, патогенез, подходы к лечению) // 100 лет кафедре факультетской терапии им.акад. Г.Ф.Ланга. Важнейшие достижения и верность традициям: Сборник научных трудов. - СПб.: Изд. СПб ГМУ, 2000. - С. 353-363
41. Белоусов Ю.Б., Карпов О.И., Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Клинико-экономические аспекты профилактики мозгового кровообращения по данным исследования ELSA // Качественная клиническая практика. - 2002. - №3. - С. 76-88
42. Гаджиев А.Н. Ингибитор АПФ квиннаприл в лечении хронической сердечной недостаточности // *Тер.архив.* - 2003. - 75(1):51-55; Culy C.R. Quinapril: a further update of its pharmacology and therapeutic use in cardiovascular disorders // *Drugs* - 2002; 62(2): 339-85
43. Дедов И.И., Александров А.А. Проблемы и перспективы гипохлипидемической терапии при сахарном диабете (сообщение 1) // *Сахарный диабет.* - 2000. - №2. - С. 9—12.
44. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. - М.: Универсум Паблишинг, 2000. - 237 с.
45. Залевская А.Г. Микрососудистые осложнения сахарного диабета: современный взгляд на лечение // Санкт-Петербургские врачебные ведомости. - 1997. - № 17. - С.80-82.
46. Карпов Ю.А. Клинические последствия ингибирования тканевого ангиотензинпревращающего фермента: целесообразность при стабильной ИБС. *Кардиология* 2002; 6:117-22.
47. Соколов Е.И. Сахарный диабет и атеросклероз. - М.: Наука, 1996. - 404 с.
48. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: итоги XX века, перспективы XXI века // *Сахарный диабет.* - 2000. - №1. - С. 15-18.
49. Falkenhahn M, Franke F, Bohle RM, et al. Cellular distribution of angiotensin-converting enzyme after myocardial infarction. *Hypertension* 1995;25:219-26
50. Culy C.R. Quinapril: a further update of its pharmacology and therapeutic use in cardiovascular disorders // *Drugs* - 2002; 62(2): 339-85
51. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Мычка В.Б. Многоцентровое рандомизированное открытое исследование по изучению эффективности изменения образа жизни и терапии ингибиторами АПФ (квиннаприлом) у больных ожирением и артериальной гипертензией (ЭКО) // *Артериальная гипертензия*, том 9, №6, 2003
52. Flack J.M., Yunis C. et al. The Rapidity of Drug Dose Escalation Influences Blood Pressure Response and Adverse Effects Burden in Patients With Hypertension The Quinapril Titration Interval Management Evaluation (ATIME) Study.//*Arch Intern Med* Vol 160, June 26, 2000; 1842-46
53. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Азеев Ф.Т. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (Квинаприл и эндотелиальная дисфункция). - М., 2002

Основные механизмы развития неблагоприятных побочных реакций

Е.А. Овчинникова¹, Л.К. Овчинникова²

¹ — Федеральное государственное учреждение «Экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ

² — кафедра организации и управления в сфере обращения лекарственных средств ММА им. И.М. Сеченова

Проблемы, возникающие при использовании лекарственных средств (ЛС), могут быть весьма разнообразными. Они отличаются фармакологическими и патогенетическими механизмами развития в эпидемиологическом и юридическом отношении, а также могут иметь различные последствия. Развитая система фармаконадзора заинтересована в изучении неблагоприятных побочных эффектов и лекарственных взаимодействий как проблем, касающихся неэффективности лекарств, их фальсификации, развития пристрастия или передозировки, так и нерационального использования. В России система фармаконадзора только формируется. В этих условиях чрезвычайно актуальным является использование рациональных методологических приемов и классификаций при оценке побочных эффектов.

В настоящее время существует большое разнообразие классификаций неблагоприятных побочных реакций (НПР), учитывающих различные признаки и факторы. Каждая из этих классификаций уникальна и может применяться наиболее эффективно при использовании определенного метода мониторинга побочных реакций лекарств. Одни из этих классификаций учитывают только один признак (например, только поражение системы органов), другие учитывают несколько признаков (например, тяжесть течения и серьезность последствий для пациента). Одной из основополагающих классификаций, используемой в системе фармаконадзора, является разделение побочных реакций по механизму развития. Практически все проблемы, возникающие при использовании лекарственных препаратов, могут быть объединены в эту классификацию [1]. Данная система позволяет дифференцировать рациональное и нерациональное использование препаратов, дозозависимые и дозозависимые побочные реакции (такие как тип А — дозозависимые реакции, тип В — индивидуальные реакции пациента в ответ на применение лекарства, тип С — статистические нежелательные эффекты) (рис. 1). Указанная классификация может использоваться для оценки данных различных исследований с изучением безопасности ЛС, а также расцениваться как образовательная, поскольку показательно демонстрирует виды и особенности НПР лекарственных веществ. ВОЗ рекомендует использование данной классификации для работы федеральных и региональных центров фармаконадзора, а также для контроля безопасности лекарств на базе отдельных лечебно-профилактических учреждений.

Терминология. Традиционно фармаконадзор занимается, прежде всего, изучением лекарственных осложнений. Неблагоприятные побочные эффекты обычно выделяются самостоятельным разделом в руководствах формулярного типа как более или менее однородная группа болезней, связанных этиологически. С другой стороны, они составляют чрезвычайно обширную гетерогенную группу жалоб, симптомов, синдромов и самостоятельных нозологических форм заболеваний, которые объединяются пусковым фактором — в их развитии прямо или косвенно принимает участие лекарственный препарат. Тридцать лет назад ВОЗ определила неблагоприятную реакцию препарата как непреднамеренную и вредную для организма человека реакцию, возникающую при использовании лекарственного препарата в обычных дозах (табл. 1) [2, 3].

Именно использование в формулировке определения «в нормальных дозах» отличает неблагоприятные реакции от токсической симптоматики при передозировке, при этом механизм развития реакции не учиты-

вается. В одних случаях передозировка препарата может проявляться в виде усиления его побочных эффектов, в других — симптоматика передозировки может быть противоположна проявлению побочных эффектов. Так, при использовании ингибиторов АПФ как результат реализации их основного механизма антигипертензивного действия могут развиваться нежелательные побочные реакции, в том числе и повышение концентрации калия в крови; передозировка может проявляться также гиперкалиемией. Другим примером различных проявлений передозировки и побочных явлений лекарственной терапии могут служить сердечные гликозиды, использование которых в обычных дозах может сопровождаться развитием брадикардии, а при превышении терапевтических доз может развиваться тахикардия.

Другой характеристикой НПР лекарственных веществ, согласно определению ВОЗ, является степень связи неблагоприятного события с применением лекарства. Обычно причастность лекарства к развитию па-

Основные определения понятий, используемых фармаконадзором

Неблагоприятная побочная реакция - любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании лекарственного препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики или для изменения физиологических функций
Побочное явление — любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает в период применения лекарственного препарата, но не обязательно связанное с самим лечением
Передозировка - превышение максимально допустимой дозы
Отравления - превышение максимально допустимой дозы, сопровождающиеся клинически неблагоприятными для больного проявлениями
Серьезные побочные реакции — любые неблагоприятные клинические проявления, которые вне зависимости от дозы ЛС приводят к смерти, представляют угрозу для жизни; требуют госпитализации или ее продления; приводят к стойкой потере или снижению трудоспособности (инвалидности); приводят к рождению детей с врожденными аномалиями развития
Нерациональное использование ЛС — нарушение предписаний и рекомендаций инструкций по медицинскому применению препаратов
Врачебные ошибки — нарушения предписаний инструкций по медицинскому применению препаратов
Привыкание — снижение терапевтической эффективности лекарственного препарата при его повторных назначениях в постоянной дозе
Тахифилаксия - стремительное развитие привыкания, нередко после первого же применения лекарственного препарата
Пристрастие - развитие психической и физической зависимости от использования лекарственного препарата
Толерантность — устойчивость организма к воздействию лекарственного препарата
Эффект отдачи — развитие вредной для организма реакции, противоположной эффектам лекарственного препарата в период после его резкой отмены
Косвенные побочные реакции - возникают в процессе производства, распространения или уничтожения лекарственного препарата
Парамедикаментозные побочные реакции - реакции, возникающие по вине вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственных препаратов

тологического состояния определяется с помощью алгоритма установления причинно-следственной связи, и она является доказанной даже в случае развития колита при использовании антибактериальных препаратов, хотя эта реакция вызвана определенным бактериальным токсином. При низкой достоверности причинно-следственной связи в каждом конкретном случае можно подозревать развитие не побочного эффекта, а побочного явления. Побочное явление отличается от понятия НПР только одной характеристикой — оно возникает во время применения лекарства, но необязательно связано с самим лечением, то есть причинно-следственная связь является недоказанной или недостаточно документированной [3]. Так, развитие гипертонического криза у больного, принимающего пенициллиновый антибиотик, вряд ли взаимосвязано; определение причинно-следственной связи, учитывающей реакцию пациента на отмену лекарственного препарата и на повторное назначение может внести определенность в понимание данного случая. Причинно-следственная связь использования лекарства и развития побочной реакции не всегда очевидна. Так, в 70-80-х гг. XX в. на рынок поступил новый антибиотик из группы фторхинолонов. В течение первого же года продаж препарата было отмечено повышение частоты травм у применяющих его больных. Благодаря деятельности служб фармаконадзора и активности практических врачей, сообщавших о возможной причастности препарата к повышенному травматизму, была установлена четкая связь неблагоприятных событий и лекарственного препарата: лекарство вызывало кратковременную преходящую гипогликемию с быстрой потерей сознания, которое сопровождалось падениями пациентов или вела к другим травматичным обстоя-

тельствам. Это иллюстрирует, что определение причинно-следственной связи не должно быть формальным и обязательно должны учитываться все известные сведения о реакции — в данном случае связь была доказана на основании объяснений механизма развития реакции, но формально причинно-следственная связь оставалась низкой. Необходимо подчеркнуть, что если бы фармаконадзор использовал только те случаи, которые характеризуются высокой достоверностью причинно-следственной связи, врачи до сих пор назначали бы во время беременности такие препараты, как талидомид. Анализуются все сообщенные случаи побочного действия, в которых существует даже небольшая вероятность причастности ЛС к развитию патологического состояния. Именно это позволило выявить такие побочные реакции, как синдром Рейя, при использовании ацетилсалициловой кислоты, рабдомиолиз при назначении статинов, повышение риска заболевания вирусным гриппом больных, получающих валсартан и лосартан и мн. др.

Как было сказано выше, в соответствии с определением, данным ВОЗ, понятия «побочная реакция» и «передозировка» рассматриваются отдельно (см. табл. 1). Однако понятие «нормальная доза у человека» не является абсолютно определенным, как было принято ранее. Это связано с двумя причинами. Первая заключается в том, что для некоторых видов терапии принято назначение доз, заведомо превышающих терапевтические, например, при проведении пульс-терапии глюкокортикостероидными средствами. Другая причина связана с тем, что у многих пациентов, у которых развиваются побочные реакции ЛС, доза применяемого препарата значительно меньше максимально допустимой, но на самом деле концентрация вещества в ор-

ганизме выше, поскольку у данного пациента нарушен процесс экскреции или имеются иные фармакокинетические нарушения.

НПР могут возникать, когда ЛС используются с нарушением предписаний инструкций по их применению. Чаще это непреднамеренные действия, которые являются следствием применения препаратов из-за неадекватного рекламирования. Неблагоприятные эффекты, возникающие при нарушении правил использования препаратов, являются примерами тех медицинских проблем, когда взаимодействие между пациентом и препаратом является основой негативного действия для пациента и общества в целом.

В дополнение к неблагоприятным эффектам лекарства могут вызывать множество иных проблем от неэффективности и пристрастия до развития отравлений; с их использованием связывают фальсификации, врачебные ошибки и др. Прием лекарственных препаратов может быть причиной серьезных патологических состояний, требующих госпитализации, ведущих к стойкому снижению или потере трудоспособности и даже смерти пациентов. Так, по данным, полученным с помощью проведения мета-анализа 39 исследований в США *Lazarou J. и соавт.*, серьезные НПР составили 6,7%, а смертность, связанная с лекарственными осложнениями, занимает от четвертого до шестого мес-

та по летальности среди госпитализированных пациентов [4]. По данным различных исследователей, НПР являются причиной госпитализации или продления ее сроков у 10% больных, по сведениям США [5], 2-5% — Великобритании [6], 6,4% — Швейцарии [7, 8], 7,8% — Германии [9]. Результаты отдельных исследований тяжело экстраполировать на всех пациентов из-за различий в целях и методах проводимых исследований. Решение проблем, связанных с развитием нежелательного действия лекарств, включают использование фармакологических, патологических и эпидемиологических критериев [10, 11, 12, 13]. Все эти категории были объединены в одной интегральной схематической классификации, которая представлена на рис. 1 [1]. На этом рисунке дозозависимая реакция представлена вверху схемы, дозозависимые эффекты — внизу, побочные эффекты, развивающиеся при рациональном использовании ЛС — справа, а слева — эффекты нерационального использования лекарств. Различия между этими категориями не всегда являются яркими, однако в практической медицине может встречаться их сочетание.

Неблагоприятные реакции лекарственных средств. В основе развития неблагоприятных побочных эффектов лекарств лежат разнообразные фармакологические, иммунологические, метаболические и гене-

Рис. 1

Основные проблемы, связанные с использованием ЛС

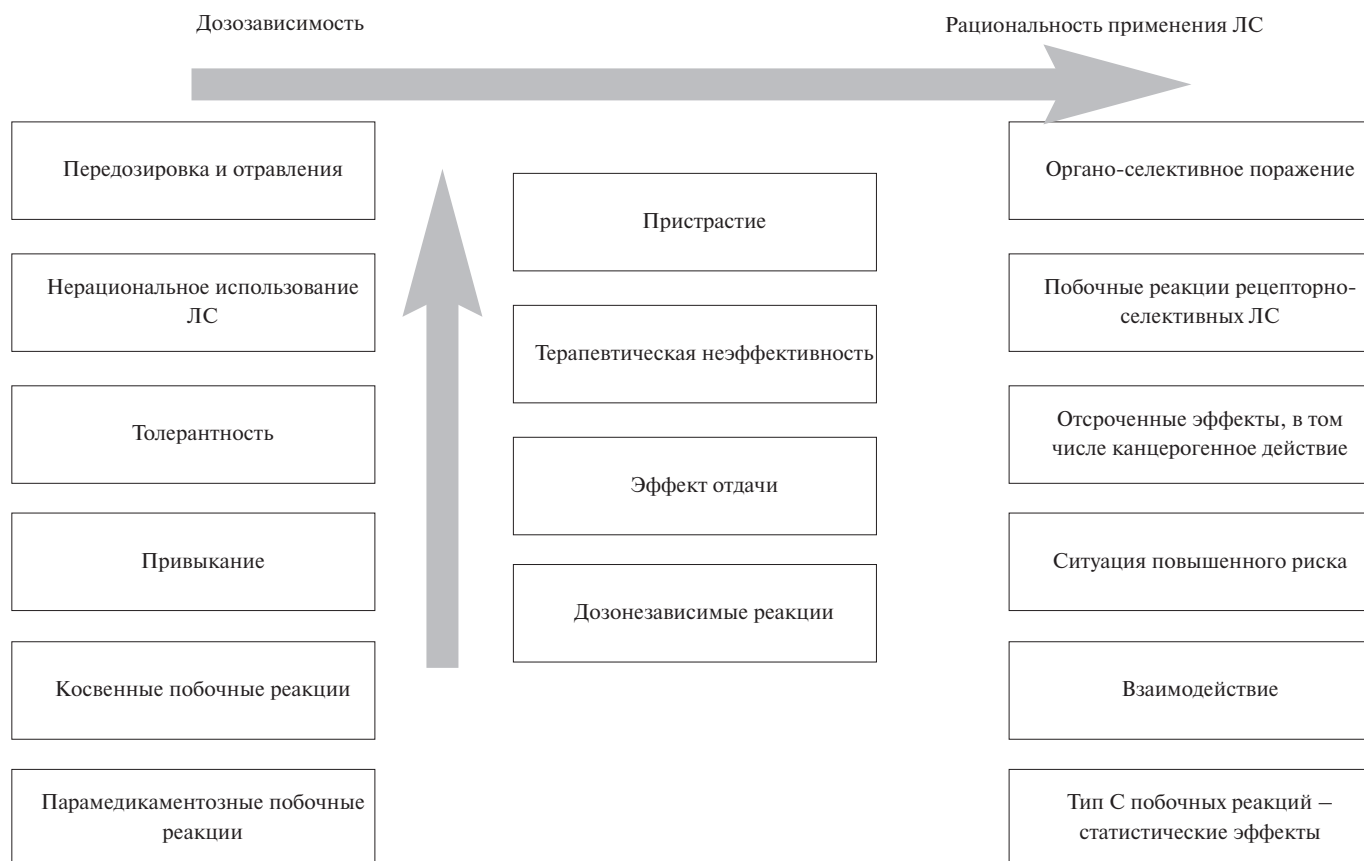


Таблица 2

Характеристика типов НПР

Показатели	Тип А	Тип В	Тип С
Механизм возникновения	Фармакологический эффект	Аллергические реакции	Часто не известен
Зависимость от дозы	Дозозависимые	Недозозависимые	Не проявляют зависимости
Время развития	Обычно во время применения ЛС	Могут быть отсроченными	Могут быть отсроченными
Предсказуемость	Предсказуемы	Непредсказуемы	Непредсказуемы
Частота возникновения	Возникают часто	Возникают редко	Повышенная частота конкретной реакции
Время выявления	До широкого использования в практике	Во время широкого использования в практике	Во время широкого использования в практике
Методы выявления	Клинические дорегистрационные испытания	Спонтанные сообщения, рецептурный мониторинг	Постмаркетинговые клинические испытания
Серьезность	Несерьезные	Серьезные	Серьезные

тические механизмы. Не смотря на многообразие нежелательных реакций, могут быть выделены три основные группы, которые часто упоминаются как типы А, В и С [1, 10, 11, 12, 13].

Реакции типа А – неблагоприятные эффекты, связанные с действием самого препарата. Тип А побочных эффектов ЛС – это неблагоприятные эффекты в истинном смысле слова. Они представляют собой фармакологические действия лекарств, обусловленные собственными эффектами препарата, но в отличие от терапевтических эффектов побочные реакции типа А являются непреднамеренными. Примерами могут служить гастропатия при использовании НПВП, брадикардия на фоне применения β -блокаторов, суперинфекции при использовании антибиотиков широкого спектра действия и др.

Побочные реакции типа А имеют некоторые характерные особенности, выделяющие их среди всего разнообразия лекарственных осложнений (табл. 2). Каждая из этих характеристик применима к конкретному случаю только частично, то есть существуют особенности, характерные для побочных реакций типа А в большей степени, чем для других. Все характеристики побочных реакций типа А реализуются не во всех случаях. К таким особенностям относятся: частота встречаемости, тенденция дозозависимости, обычно совпадения времени развития побочного эффекта и периода использования препарата, свойство «воспроизводимости».

Среди всех типов побочных эффектов лекарственных осложнения типа А являются наиболее распространенными. Считается, что они встречаются чаще, чем в 1% случаев. Однако эти данные применимы только к общей массе лекарственных препаратов – всегда существуют препараты и группы ЛС, обладающие высокой избирательностью действия или являющиеся относительно инертными химическими соединениями, для которых наиболее характерными являются дозозависимые эффекты типа В. К таким препаратам относятся, например, диагностические средства и β -лактамы антибиотики.

Как правило, эффекты типа А проявляют дозозависимость – развиваются чаще и являются более тяжелы-

ми в случае применения более высоких доз препарата. Классическим примером такого эффекта является гепатотоксичность парацетамола – эффект, демонстрирующий четкую зависимость от дозы, которая продолжает нарастать и в пределах токсического диапазона доз.

Имеется также зависимость между временем применения лекарства и развитием нежелательного эффекта, которое реализуется в соответствии с фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами препарата. Как правило, эффекты типа А не бывают отсроченными и развиваются в период нахождения препарата в организме. Однако в правилах бывают исключения. Таким исключением является отсроченное (через 3-6 нед. после окончания терапии) развитие псевдомембранозного колита при использовании β -лактамов антибиотиков.

Эффекты типа А могут быть воспроизведены в эксперименте, например на животных, или *in vitro*. В связи с тем, что эффекты типа А являются обусловленными фармакологическим действием самого препарата, они сравнительно легко могут быть объяснены. Клинические испытания дают информацию об эффективности и переносимости препарата, последнее в значительной степени определено типом А неблагоприятных эффектов. Таким образом, в связи с фармакологическим характером эффектов типа А их сравнительно легко распознавать и изучать. Другими методиками, которые могут также с высокой эффективностью выявлять фармакологические побочные реакции, относят метод спонтанных сообщений, активный мониторинг стационаров (ретроспективный и проспективный), рецептурный мониторинг, последовательный анализ информации единичных клинических случаев.

Однако существует большое множество разнообразных причин, не позволяющих обнаружить фармакологические побочные эффекты в ходе клинических исследований. Примером этого является отсроченное выявление непродуктивного кашля при использовании ингибиторов АПФ, что объясняется следующими причинами:

- во-первых, высокой распространенностью самого патологического состояния, в приведенном примере непродуктивного кашля;

- *во-вторых*, отсутствие специфики побочного эффекта может размывать соотношение их частоты при применении лекарственного препарата и частоты самого явления;
- *в-третьих*, механизм побочного эффекта может быть реализован не только в рамках терапевтического действия препарата — побочные эффекты препаратов не всегда могут быть явными;
- *в-четвертых*, побочный эффект может развиваться только после длительного применения препарата.

В примере развития кашля при использовании ингибиторов АПФ не было четкой демонстрации развития эффекта в зависимости от дозы, а необходимым условием его возникновения является существование чувствительности у пациентов. Как будет рассмотрено ниже, разнообразные фармакологические эффекты развиваются главным образом в особых ситуациях или у пациентов с увеличенной восприимчивостью, например при наличии демографических детерминантов, существующими нарушениями у больного до назначения препарата, специфическими физиологическими состояниями или сопутствующим использованием других лекарств, то есть возможностью взаимодействий.

Побочные эффекты рецепторселективных лекарственных веществ. Оказывая избирательное действие на определенный вид рецепторов, ЛС закономерно проявляют не только желательный эффект, но и другие, связанные с их механизмом действия (см. рис. 1). Таким образом, эти лекарственные препараты проявляют недозозависимые эффекты типа А, которые зависят скорее от чувствительности больного. Ряд лекарственных препаратов, оказывающих рецепторселективное действие, обязаны проявлять весь спектр эффектов, характерных для стимуляции или угнетения определенных видов рецепторов. Проявляя закономерно и желательные и нежелательные эффекты, можно сказать, что лекарства этого типа действия проявляют некоторую неселективность эффектов. По такому принципу действуют холинергические, адренергические, серотонинергические, дофаминергические средства и др.

Органоселективные НПР. Существует большое количество лекарственных препаратов, обладающих высокой селективностью действия и поэтому хорошей переносимостью, но проявляющих особую токсичность по отношению к одной системе органов, органу или ткани (см. рис. 1). В основе этого явления может лежать либо повышенная чувствительность органа к самому препарату, либо способность ЛС или его метаболитов накапливаться в данной структуре. Примерами таких действий могут служить аминогликозиды, проявляющие ототоксичность и нефротоксичность, хлорохин, вызывающий ретинопатию — так называемый «глаз быка» и пр.

Отсроченные эффекты. Некоторые эффекты типа А развиваются спустя месяцы и даже годы после назначения, а также, что самое главное, после отмены лека-

рственного препарата (например, поздняя дискинезия, вызванная применением антипсихотических средств) (см. рис. 1). Их выявление в связи с отсроченным периодом возникновения является очень трудной задачей. Особой формой неблагоприятных реакций по механизму развития, проявлениям и тяжести является канцерогенное действие. Другими тяжелыми формами отсроченных побочных эффектов являются тератогенные, тератотоксические и эмбриотоксические реакции, то есть воздействие лекарств на эмбрион и плод. К счастью, много потенциально канцерогенных или мутагенных препаратов устраняются еще на стадии клинических испытаний. Однако существует несколько лекарств, при применении которых был обнаружен повышенный риск развития онкологических заболеваний. Например, диэтилstilбэстрол (вагинальная карцинома у детей после применения препарата матерями во время беременности), пероральные противозачаточные средства (карцинома печени), фенацетин (карцинома мочевыводящего тракта), азитромицин и циклоспорин, используемые в качестве иммунодепрессантов (злокачественная лимфома), а также широко используемое в прошлом контрастное средство тория диоксид (почечная карцинома и лейкемия) [10]. Существуют лекарства, обладающие канцерогенными свойствами, используемые до сих пор. К таким лекарствам относятся, например тальк, а также галотан, фенитоин, изониазид, метилдопа, которые могут продуцировать свободные радикалы, повреждающие ДНК и обуславливающие клеточную токсичность и канцерогенность [14].

Особые ситуации и группы повышенного риска развития НПР ЛС. Существует большое количество различных физиологических и патологических ситуаций, предрасполагающих к развитию в основном фармакологических эффектов. Период беременности и кормление грудью, детский и пожилой возраст, снижение почечного клиренса, печеночной перфузии и некоторые другие. Это состояния, оказывающие клинически значимое влияние на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС и позволяющие лекарству вызывать эффекты, которые возникают реже или не развиваются совсем в иных условиях (см. рис. 1). При использовании различных препаратов могут наблюдаться совершенно неожиданные группы риска развития тех или иных эффектов. К последним можно отнести расовую принадлежность у так называемых «медленных ацетиляторов», формирующих группы риска развития токсических проявлений при использовании изониазида, празозина, апрессина, сульфадимезина и других препаратов; группу крови 0 в отношении развития тромбоэмболических осложнений при применении пероральных контрацептивов [15]. Пример побочных реакций, развивающихся у пациентов основных групп риска, является синдром Рейя, которой возникает при использовании ацетилсалициловой кислоты на фоне вирусной инфекции, печально известный пример развития фокемелии у детей, рожденных от матерей, получавших талидомид, развитие синдрома обкрадывания

у больных с ишемической болезнью сердца при использовании аминафиллина и пр. Поскольку клинические исследования на пациентах очень избирательны, маловероятно, что они дадут информацию о влиянии препарата у особых категорий больных. Для обнаружения подобных эффектов необходимо использовать другие методы, например те, которые эффективны для выявления неблагоприятных эффектов типа В.

Побочные реакции, развивающиеся при взаимодействии. Существует большое количество разнообразных взаимодействий, которые отличаются друг от друга как механизмами реализации, так и взаимодействующими субстратами. Так, лекарственный препарат может взаимодействовать с другим лекарственным веществом или средством традиционной медицины, с продуктом питания, со средствами индивидуальной гигиены и пр. Изучение последствий таких взаимодействий является важной задачей фармаконадзора (см. рис. 1). Взаимодействия чаще могут быть отнесены к типу А побочных эффектов, поскольку их подавляющее большинство обусловлено фармакологическими механизмами. Особым видом взаимодействия является фармацевтическое взаимодействие, при котором субстраты реагируют физико-химически, смешиваясь вне организма. Будучи не истинным фармакологическим эффектом, этот феномен фармацевтической несовместимости также рассматривается как взаимодействие и может вызывать НПП.

Тип В неблагоприятных побочных эффектов, связанных с индивидуальной реакцией пациента. Вторая большая категория неблагоприятных эффектов - тип В, относится к явлениям реакции пациентов на ЛС, которые возникают у большого количества больных, использующих лекарственную терапию, но случайно выявляются как аллергические реакции (см. рис. 2). Как правило, реакции типа В остро возникают, являются неожиданными, непредсказуемыми и серьезными. Этот тип реакций, как правило, имеет период сенсибилизации (приблизительно 10 дней), но латентный период также может удлиняться или укорачиваться у разных больных. Эти реакции встречаются, как правило, довольно редко — менее чем в 1% случаев, однако для определенных групп ЛС характерна более высокая частота аллергических реакций. Некоторые разновидности аллергических реакций могут иметь ничтожно малую частоту, например встречаться в 1 случае на 5000-10 000 назначений, и при этом из-за своей неожиданности и тяжести оставаться очень важными для здоровья пациента и с точки зрения здравоохранения в целом. Примерами сказанного служат синдромы Лайелла и Стивенса-Джонсона, развивающиеся в 1-3 случаях на 10 000 назначений, но имеющие летальность от 7 до 70% соответственно [16, 17, 18, 19, 20]. Тип В неблагоприятных эффектов — главная причина изъятия лекарств с рынка. Характерно существование небольшой зависимости или отсутствие зависимости вообще от применяемой дозы ЛС: побочная реакция развивается не более часто и она не более серьезна у пациентов, использующих высокие дозы.

Тип В неблагоприятных эффектов является иммунологической или неиммунологической формой гиперчувствительности и развивается у пациентов с часто неизвестным или нераспознанным состоянием предрасположенности. Иммуноаллергические реакции представляют собой комплексную, сложную патологию и имеют много клинических форм: от неспецифической сыпи до специфических реакций типа холестатического гепатита, интерстициального нефрита, эозинофильной пневмонии, агранулоцитоза, гемолитической и апластической анемии. Некоторые препараты, как известно, непосредственно (опосредовано фармакологическим действием), без вовлечения реакции «антиген-антитело» способны высвобождать гистамин и вызывать псевдоаллергические реакции. Примером таких препаратов являются морфин, вызывающий крапивницу, арфонад и тубокурарин, способные провоцировать развитие бронхоспазма и гипотензии наряду с кожными аллергическими проявлениями, или ацетилсалициловая кислота, вызывающая бронхоспазм.

Понятие непереносимости обычно относится к пациентам с чрезмерным ответом на нормальную дозу лекарства. Ответ качественно закономерен, но практически чрезмерен. В случае идиосинкразии - реакции, детерминированной конституцией пациента, ответ также качественно отличается от обычного. Одним из примеров таких реакций является удлинение и усиление эффекта суксаметония — миорелаксанта деполяризующего типа действия при дефиците псевдохолинэстеразы, с помощью которой происходит его деградация. К числу распространенных наследственных дефектов относится недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. У пациентов с таким дефектом применение некоторых ЛС, к числу которых относятся примидин, дапсон, тиосульфид, сульфаниламиды, хлорамфеникол, фуразолидон, может приводить к развитию гемолиза эритроцитов.

Реакции типа В трудно изучать экспериментально и в связи с их невоспроизводимостью механизм долгое время остается неизвестным или не полностью выясненным. Последнее приводит к частой путанице побочных эффектов типа А и В. Следует добавить, что диагностические тесты не бывают доступными и не используются в каждом случае, а повторное назначение является неэтичным, поэтому причинно-следственная связь побочной реакции с использованным ЛС часто остается недоказанной. С другой стороны, существующие диагностические тесты не дают на 100% достоверного результата. Примерами таких реакций является амидин, запрещенный из-за предположительной реакции идиосинкразии, однако механизм побочного действия не был выяснен до конца; другим примером является прокталол, также запрещенный из-за возможности развития глазо-слизисто-кожного синдрома и склеротического перитонита.

Тем не менее реакции типа В, не смотря на большие трудности, обнаруживаются благодаря их срокам развития, совпадающим с периодом применения препара-

рата. Наиболее высокую эффективность для выявления реакций типа В имеет система спонтанных сообщений [13]. Другие методы выявления также могут быть полезными для выявления этих реакций: рецептурный мониторинг, контроль единичных случаев, активный мониторинг стационаров [21].

Неблагоприятные реакции типа С – статистические эффекты. Тип С неблагоприятных реакций определяется как увеличение встречаемости конкретной болезни у пациентов, использующих лекарственный препарат, по сравнению с обычной частотой у пациентов, не применяющих лекарственную терапию (табл. 2). Впервые на реакции типа С обратили внимание в связи с регистрацией повышенной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом, получающих пероральные гипогликемические средства. Информация об этих случаях появилась в специальной медицинской литературе в начале 70-х гг., при этом была выявлена связь применения ЛС с частотой развития побочных реакций [22]. Другим примером является увеличение частоты встречаемости злокачественного течения болезни у пациентов, использующих клофибрат, выявленной в ходе мультинационального исследования профилактики ишемической болезни сердца [23].

По сравнению с типом В, побочные реакции типа С имеют более высокую истинную частоту развития и менее очевидную временную связь с применявшимся ЛС. Подобно реакциям типа В их трудно выявить на экспериментальных моделях, поскольку на ранних стадиях исследования их механизм остается неизвестным. Позже он становится понятен, как это, например, было в случае увеличения риска образования камней в желчевыводящих путях или тромбозмической болезни у женщин, использующих пероральные противозачаточные средства.

В течение длительного времени причастность препарата к развитию побочной реакции остается сомнительной или условной из-за отсутствия четкой временной связи. В связи с этим спонтанные сообщения имеют ограниченную ценность для изучения реакций типа С. Изучение единичных клинических случаев, как и другие виды исследований, например рецептурный мониторинг, могут быть полезными при условии, что неблагоприятное событие развивается через некоторое время после периода использования препарата и является достаточно значимым.

Теоретически наиболее рациональным являются постмаркетинговые исследования лекарственных веществ, но они требуют большого количества испытуемых и длительного изучения, что создает научные, методологические, этические и финансовые проблемы. Сложным при этом является выбор контрольной группы испытуемых. Необходимость проведения обширных клинических исследований для выявления побочных реакций типа С является своеобразным вызовом для служб фармаконадзора.

Нерациональное использование ЛС. Как отмечено в определении ВОЗ, любой тип побочных неблагоприят-

ных эффектов может возникнуть в результате полностью правильного использования лекарств (табл. 1). Однако третья часть всех побочных реакций составляют потенциально предотвратимые, то есть те лекарственные осложнения, которых можно избежать в условиях рационального использования препаратов. Предотвратимые побочные реакции, иными словами следствия нерационального применения ЛС, являются постоянно действующим фактором врачебной практики и обстоятельством, наносящим урон здоровью населения. Различия между рациональным и нерациональным использованием лекарств может быть не столь очевидным, чем можно было бы ожидать. Поэтому существует большое количество примеров развития серьезных побочных эффектов вследствие врачебной ошибки или игнорирования рекомендаций по использованию ЛС.

В случае нерационального использования лекарственных препаратов риск неблагоприятных эффектов, особенно типа А, способен возрастать. Это касается как частоты, так и серьезности проявлений. Нерациональное использование лекарств представляет собой полное или частичное несоответствие одобренным инструкциям по медицинскому применению лекарственного препарата. Оно может иметь различные формы и причины от неправильного использования лекарств пациентом до неправильного толкования информации инструкции врачом [24, 25]. Глобально, в случаях нерационального применения препарата, увенчавшихся неблагоприятной побочной реакцией, затрудняется возможность его дальнейшего использования. К примеру, предупреждение анальгетической нефропатии в некоторых странах было значительно отсрочено в связи с тем, что этот побочный эффект развивался только при нерациональном использовании анальгетиков (высоких доз в течение длительного периода времени). Последние годы деятельности фармаконадзора показали важность изучения нерационального использования лекарственных препаратов. Так, приблизительно 50% лекарственных осложнений, приводящих к госпитализации вследствие нерационального использования лекарств, можно было бы избежать, используя простые профилактические меры в этой области [26].

Нерациональное использование лекарств бывает выявить часто затруднительно. Однако иногда уже рутинный анализ спонтанных сообщений или отдельных клинических случаев выявляет нарушения предписаний или игнорирование рекомендаций инструкций по медицинскому применению. Иногда простого анализа бывает недостаточно из-за невозможности однозначной трактовки данных, поэтому требуется более детальное исследование и применение специальных запросов информации сообщавшего о случае медицинского работника. Кроме метода спонтанных сообщений и изучения отдельных клинических случаев для исследования нерационального применения ЛС и связанных с этим побочных эффектов пригодны также такие методы, как рецептурный мониторинг, активный мониторинг стационаров и анкетные опросы.

Привыкание и пристрастие, терапевтическая неэффективность, толерантность и эффект отдачи. Привыкание и пристрастие — это два понятия, которые часто путают практические работники здравоохранения (табл. 1). Однако они принципиально отличаются. Термин «привыкание» подразумевает снижение терапевтической эффективности лекарственного препарата при его повторных назначениях в постоянной дозе. Однако при повышении дозы эффект ЛС может снова восстанавливаться. Таким образом, привыкание рассматривается всегда в связи с дозой и продолжительностью лечения.

Феномен возникновения пристрастия имеет другую основу — развитие психической и физической зависимости от использования ЛС. Ассоциированно с использованием термина «пристрастие» (пристрастие называют также лекарственной зависимостью) часто используют понятие «синдром отмены», который может сопровождать это состояние.

Потенциал развития привыкания к препарату — достаточно частое явление. Его возникновение находится в зависимости от фармакодинамических свойств препарата. Тем не менее, он рассматривается отдельно, а не в рамках побочных эффектов типа А. Это тот тип побочных реакций, который достаточно легко выявляется как в клинических дорегистрационных исследованиях, так и в период широкого использования препарата. Примерами такого вида побочных эффектов может служить снижение снотворного действия барбитуратов или бензодиазепинов, а также используемых для лечения паркинсонизма препаратов леводопы. Следует отметить, что, тем не менее, привыкание необходимо дифференцировать от состояния недостаточной терапевтической эффективности при прогрессировании основного заболевания на фоне применения постоянных доз ЛС.

Своеобразным проявлением привыкания является тахифилаксия, которая определяется как состояние стремительного развития привыкания нередко после первого же применения ЛС (табл. 1).

Развитие лекарственной зависимости ассоциируется с применением опиоидов и седативных препаратов. Факт аддитивного действия бензодиазепиновых производных, игнорируемый в течение длительного времени, иллюстрирует важность изучения данной проблемы для фармаконадзора. Другой пример, требующий особого изучения, это вопрос, является ли ухудшение состояния пациента после прекращения применения антидепрессантных препаратов рецидивом депрессии или последствием отмены препарата [27]. Лекарственная зависимость не ограничивается психотропными средствами, она может часто неожиданно развиваться при использовании других ЛС, таких как интраназальные деконгестанты, слабительные средства, ненаркотические анальгетики и др.

Лекарственная зависимость очень сложна для изучения, поскольку до тех пор, пока пациент принимает препарат, лекарственные осложнения чаще не проявляются, и только после окончания лечения развиваются

признаки пристрастия к данному веществу. Для проведения рутинного мониторинга лекарственной зависимости наибольшее значение имеют спонтанные сообщения и рецептурный мониторинг. В любом случае необходимым может оказаться активный сбор данных по каждому конкретному случаю, который может быть затруднительным из-за тенденции сокрытия факта зависимости многими пациентами.

К сожалению, целительная сила лекарств ограничена, особенно это касается ситуаций, связанных с тяжелыми и хроническими заболеваниями, когда терапевтической эффективности препаратов может быть недостаточно. В ряде случаев это дозозависимый эффект, и увеличение дозы позволяет достичь желаемого результата, однако в других случаях терапевтическая неэффективность или недостаточная эффективность может являться независимой.

В истинном смысле слова относительная или абсолютная неэффективность ЛС не является побочным эффектом. Однако, будучи непреднамеренной и потенциально вредной для организма реакцией, терапевтическая неэффективность рассматривается в качестве побочного эффекта. Широко известен факт, что приблизительно половина госпитализаций по вине лекарственных препаратов связана с их неэффективностью [26]. Поэтому оценка достаточности эффекта, особенно при применении в течение длительного периода времени для лечения тяжелых патологий, является, несомненно, одной из важнейших задач фармаконадзора.

Терапевтическая неэффективность может развиваться в виде двух форм — первичной и вторичной. *Первичная неэффективность* может иметь в своей основе фармацевтический дефект лекарственного препарата, фальсификацию, толерантность, развитие устойчивости или существующее взаимодействие. Развитие *вторичной неэффективности* связывают с нерациональным использованием лекарства, чаще с неправильным режимом дозирования или продолжительностью лечения, а также использование препарата не по показаниям. Каждая из перечисленных проблем может являться важным предупредительным сигналом для служб фармаконадзора.

Проблемы фальсификации лекарственных препаратов в последнее время являются проблемой, также вносящей свой вклад в развитие лекарственных осложнений. Согласно имеющейся информации ВОЗ, около 30% обращаемых в мире ЛС являются фальсифицированными [28]. На территории России в 1997 г. из общего числа лекарств, прошедших государственный контроль качества, брак отечественных препаратов составил 9,1%, препаратов СНГ — 8,6, импортируемых из стран дальнего зарубежья — 8,4% [29]. ВОЗ только в 1988 г. рассмотрела 751 случай фальсификации ЛС. Было отмечено, что фальсификация встречается наиболее часто в развивающихся странах [30, 31].

Толерантность можно рассматривать как состояние, противоположное состоянию гиперчувствительности — таким образом осуществляется вклад в вариативность эффектов лекарственных веществ (см. табл.

1). В практике бывает трудно дифференцировать толерантность абсолютную и относительную. Одним из механизмов, лежащих в основе развития толерантности, является снижение количества рецепторов (рецепторная нечувствительность) или ферментов (метаболическая нечувствительность). Таким примером является наследственная кумариновая устойчивость, наследуемая по аутосомно-доминантному типу, представляющая собой один из видов метаболической нечувствительности пациентов [1].

Эффект отдачи, или rebound effect, может являться неприятным фармакологическим эффектом на внезапную отмену ЛС (табл. 1). Препарат стимулирует развитие противодействия со стороны организма, которое может реализовываться как вредное воздействие в период адаптации после отмены препарата. Фактически данный эффект связан не с применением препарата, а с его отменой, поэтому причинно-следственная связь в случае развития эффекта отдачи всегда является низкой. Эффект отмены имеет место при прекращении приема празозина и клонидина (повышение артериального давления), гепарина (стимуляция свертывающей системы крови) и др.

Передозировка и отравления. Передозировка и отравления – типичные примеры токсического действия препаратов (см. табл. 1). Часто эти понятия применяются как синонимы. Однако в классическом понимании передозировка представляет собой превышение максимально допустимой дозы, что не всегда приводит к развитию токсических эффектов; отравления являются примером передозировки, сопровождающейся токсическими проявлениями. Привыкание к ЛС, вызывающее увеличение принимаемой дозы, – один из наиболее частых механизмов, ведущих к передозировке и отравлению.

Выделяют большое количество разновидностей передозировки. Она может быть относительной и абсолютной по отношению к принятой дозе препарата и его концентрации в плазме крови; ятрогенной по вине врача; намеренной или случайной; острой и хронической по отношению к периоду времени, в течение которого принимается препарат в определенной дозе.

От отравления, которое представляется в виде чрезмерных фармакологических эффектов, всего лишь один шаг к неблагоприятным эффектам типа А: эти два понятия замыкают полный круг проблем, связанных с использованием ЛС (см. рис. 1).

Во многих странах существуют параллельно две системы в рамках службы фармаконадзора: одна из них осуществляет мониторинг НПР, другая – передозировок и отравлений, потенциальной токсичности новых ЛС. Опыт изучения острых отравлений часто развивается как непреднамеренное действие и представляет интерес с фармакологической точки зрения. Известно несколько примеров ЛС, у которых токсические эффекты в высоких дозах были прогнозированы на основании неблагоприятных эффектов, выявленных в процессе широкого терапевтического использования. Таким примером могут служить блокато-

ры медленных кальциевых каналов, при оценке безопасности которых был прогнозирован токсический аритмогенный эффект.

Во многих странах передозировки и отравления анализировались независимо друг от друга в период терапевтического использования препарата, вследствие чего происходил скудный обмен информацией этих двух сфер. В настоящее время в подавляющем большинстве государств мира существует тенденция объединения изучения НПР ЛС, передозировки и отравлений в рамках системы фармаконадзора.

Парамедикаментозные побочные реакции. Эта разновидность побочных эффектов включает неблагоприятные реакции, возникающие по вине вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственных препаратов (см. табл. 1).

Наиболее известным историческим примером такого типа побочных эффектов является случай, наблюдаемый в 30-х гг. прошлого века, когда в качестве растворителя для получения жидкой лекарственной формы сульфаниламида для детей был использован диэтиленгликоль, токсическое действие которого послужило причиной многих смертей в США.

Косвенные побочные эффекты. Под этим термином объединяется группа неблагоприятных реакций, возникающих не при использовании ЛС, а в процессе производства, распространения или уничтожения (см. табл. 1). Например, постоянное воздействие высоких концентраций нитратов может развиваться в химической промышленности, особенно при производстве взрывчатых материалов, с чем связано развитие так называемой «болезни понедельника» [32].

Ошибка производства может приводить к загрязнению окружающей среды через посредника или непосредственный продукт. Степень загрязнения окружающей среды зависит от многих свойств лекарственных веществ, среди которых следует отметить распространяемость в воздухе, воде и почве, способность к распаду, степень биоаккумуляции, перемещение и бионакопление по пищевым цепям. Лекарственные вещества, экскретируемые в неизменном виде или в виде метаболитов, могут сохраняться в окружающей среде и в дальнейшем накапливаться, например, в открытых водоемах. При внедрении токсического вещества в пищевую цепь происходит его передача от одного вида к другому, когда один биологический вид питается другим. Использование антибактериальных препаратов, например в биоиндустрии, может привести к развитию бактериальной резистентности.

Заключение. В данном обзоре было показано, что проблемы, связанные с лекарственной терапией, определяются различными причинами, начиная с НПР и взаимодействий и заканчивая неэффективностью, нерациональным использованием лекарств, фальсификацией, зависимостью и отравлением. Между рациональным использованием и ошибками применения лекарств существует обширная область нерационального использования (невыполнение рекомендаций инструкций по медицинскому использованию), в ко-

торой существует высокий риск развития побочных реакций, то есть зона сниженной безопасности. Фармаконадзор является той структурой, которая заинтересована в изучении всех аспектов применения лекарств, которые влияют на безопасность, эффективность и рациональность использования.

К сожалению, не существует абсолютно универсальных методов, которые можно было бы применить для изучения любых аспектов назначения всех лекарственных препаратов и сомнительно, что такой метод появится в будущем. Традиционно существуют три главных системы постоянного решения «открытого вопроса» проблем безопасности: клинические испытания (особенно для реакций типа А), спонтанные сообщения (особенно для определения реакций типа В) и контроль передозировок и отравлений (главным образом в отношении острых отравлений). Многообразные задачи мониторинга безопасности лекарств часто требуют различных методов изучения. К сожалению, возможность использования многих методов исследований ограничена из-за лимитированных возможностей и продолжительности. Существует, однако, некоторый выбор методик, подходящих для изучения ЛС, поступивших на рынок, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [10, 30]. Именно поэтому пос-

тоянно разрабатываются новые методологические подходы. Это позволит улучшить качество информации и, возможно, ускорить ее получение. Одним из таких подходов является комбинация аспектов мониторинга и формального изучения, например, случаев мониторинга, использующего большой объем автоматизированной базы данных.

Классификация, предложенная в этой статье, охватывает полный объем проблем, связанных с использованием лекарств, учитывая их основные характеристики и различия, и рекомендуется для применения системой фармаконадзора на уровне Федерального центра по изучению безопасности лекарств, в локальных исследованиях, а также в рутинной работе по мониторингу безопасности лекарств в различных лечебно-профилактических учреждениях России. Она может использоваться как образовательная структура для улучшения понимания комплекса проблем, имеющих отношение к лечению с использованием лекарственных препаратов практикующими врачами и научными сотрудниками, в том числе клиницистами, фармацевтами, фармакологами и эпидемиологами. Кроме того, она может быть полезной для выбора метода рациональной и эффективной стратегии научного изучения лекарств после их регистрации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Meyboom R.H.B., Gribnau F.W.J., Hekster Y.A., de Koning G.H.P., Egberts A.C.G., An ABC of Drug-Related Problems. Drug Safety, 2000, Jun, 22 (6), 415-423.
2. Drug Monitoring. The role of the hospital. WHO Technical Report Series 425. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1969.
3. Edwards I.R., Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance. Drug Safety, 1994; 10: 93-102.
4. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. JAMA, 1998, 279, 1200-1205.
5. Bates D.W., Spell N., Cullen D.J., et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. JAMA, 1997, 277, 307-311.
6. 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. Journal of Clinical Pharmacology and Therapy, 2000, Oct., 25 (5), 355-361.
7. Fattinger K., Roos M., Vergeres P., et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine. British Journal of clinical Pharmacology, 2000, Feb, 49(2), 158-167.
8. Lepori V., Perren A., Marone C. Adverse internal medicine drug effects at hospital admission. Schweiz Med Wochenschr, 1999, Jun 19, 129 (24), 915-922.
9. Schoenemann J., Munter K.H., Enayati-Kashani S. Unwanted drug effects in clinical practice. Dtsch. Med. Wochenschr., 1998, Apr 9, 123(15), 448-452.
10. Rawlins M.O., Thompson J.W. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies OM, editor. Textbook of adverse drug reactions. IV-th ed. Oxford: Oxford University Press, 1991, 18-45.
11. Inman WHW, editor. Monitoring for drug safety. 2nd ed. Lancaster: MTP Press, 1986.
12. Royer R.J. Mechanism of action of adverse drug reactions: an overview. Pharmacoevidenciol. Drug. Saf. 1997, Suppl. 3: S43-S50.
13. Meyboom R.H.B., Egberts A.C.G., Edwards I.R., et al. Principles of signal detection in pharmacovigilance. Drug. Saf., 1997; 16: 355-65.
14. Dukes M.N.G., editor. Meyler's side effects of drugs. 13th ed. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1996.
15. Withholm B.E., Olsson S., Moore N., et al. Spontaneous Reporting Systems Outside the US. Pharmacoevidenciol. Third Edition by B.L. Strom, 2000, 175-192.
16. Косорукова И.М. Токсикодермия, Русский медицинский журнал, 1999, № 14(96), 652-657.
17. Bastuji-Garin S., Fouchard N., Bertocchi M., Roujeau J.C., Revuz J., Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. J. Invest. Dermatol., 2000, Aug, 115(2), 149-153.
18. Kathy G., Supple. Toxic epidermal Necrolysis: a critical care challenge. B.M.J., 1998, 316, 1295-1298.
19. Murphy J.T., Purdue G.F., Hunt J.L. Toxic epidermal necrolysis. J. Burn. Care Rehabil., 1997, Sep-Oct, 18(5), 417-420.
20. Wolkenstein P., Revuz J., Toxic epidermal necrolysis, Dermatol. Clin., 2000, Jul, 18(3), 485-495.
21. Strom B.L., editor. Pharmacoevidenciol. 2-nd ed. Chichester: John Wiley & Sons, 1994.
22. The committee for the assessment of the biometric aspects of controlled trials of hypoglycaemic agents. Special Report. JAMA, 1975, 213, 583.
23. Committee of Principle Investigators. A cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Br. Heart. J. 1978, 40, 1069.
24. Conroy S., Choonara L., Impicciatore P., et al. Survey of unlicensed and off label drug use in pediatric wards in European countries. BMJ, 2000, 320, 79-82.
25. Kohn L.T., Corrigan J.M., Donalson M.S., editors. To err is human. Building a safer health system. Committee on Quality of Health Care in America. National Academy Press, Washington OC, 1999.
26. Nelson K.M., Talbert R.L. Drug-related hospital admissions. Pharmacotherapy, 1996; 16, 701-7.
27. Medawar C. The antidepressant web. Int. J. Risk. Saf. Med. 1997, 10, 75-127.
28. Чекалаева И.И. Фальсификация лекарственных средств – проблема решаемая//Новая аптека, 2001, 6, 48 –51.
29. Государственный контроль качества лекарственных средств: состояние и проблемы//Фармацевтический вестник, 1999, 3, 4.
30. Kimura K. WHO Data Base on Counterfeit Pharmaceuticals. World Health Organization, Geneva, 1998.
31. Counterfeit Drugs. Guidelines for the development of measures to combat counterfeit drugs. Department of Essential Drugs and Other Medicines. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1999.
32. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология. М.: «Бином», Санкт-Петербург «Невский Диалект», 1998.

Комплаенс больных, получающих гиполипидемическую терапию

К.Г. Гуревич¹, Ю.Б. Белоусов²

- ¹ — Кафедра ЮНЕСКО при МГМСУ «Здоровый образ жизни — залог успешного развития», г. Москва
² — Кафедра клинической фармакологии и фармакокинетики, Российский государственный медицинский университет, г. Москва

*Термин **комплаенс** можно определить как соблюдение режима приема лекарственного препарата пациентом. На комплаенс влияют как нежелательные реакции на препарат, так и необходимость изменять свое поведение или привычки при проведении терапии. 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 реакции, стоимость основного лечения и лечения нежелательных реакций и т.д.*

Принято считать, что при лечении с высоким уровнем комплаенса пациенты принимают препарат строго в указанное время более чем в 80% случаев. При лечении со средними значениями комплаенса пациенты следуют строго указанному времени в 20-80% случаев. При низком уровне комплаенса пациенты это происходит в строго указанное время - менее чем в 20% случаев [1]. При лечении с низким уровнем комплаенса пациенты необоснованно отказываются от лечения, что вызывает утяжеление характера течения заболевания, развитие его осложнений. Так, в США ежегодно регистрируется до 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 гиполипидемической терапии оказывать положительное влияние на снижение риска коронарной смерти, показано, что гиполипидемическая терапия характеризуется средним и низким уровнем комплаенса. COMPLAENС липидоснижающих препаратов убывает в следующей последовательности: статины, фибраты, секвестранты желчных кислот и ниацин. Расчеты показывают, что если бы пациенты принимали гиполипидемические препараты в строгом соответствии с указаниями врача, то это позволило бы предотвратить 10-12% случаев коронарной смерти [1].

Так, в West of Scotland Coronary Prevention Study изучалась эффективность приема правастатина у 4902 пациентов с гиперлипидемией. У пациентов, соблюдавших рекомендации врача, риск коронарной смерти снизился на 37%, а инфаркта миокарда — на 38%. Среди пациентов, не соблюдавших рекомендации врача, соответствующие цифры составили 32 и 31%.

Кроме того, существенно возросли расходы, связанные с дополнительным лечением больных, не соблюдавших врачебные рекомендации: в 63% случаев им пришлось проводить операции по восстановлению нормального кровотока. У пациентов, соблюдавших врачебные рекомендации, эти операции потребовались в 54% случаев [3].

Среди пациентов, принимавших гемфиброзил в 93% случаев, предписанных врачом, снижение риска коронарной смерти составило 48,7%. При условии соблюдения режима приема препарата, т.е. при комплаенсе в 85-93%, риск коронарной смерти уменьшался на 41,7%; в 69-85% — на 27,8; менее чем в 69% — на 13,9%. Уменьшение комплаенса сопровождалось снижением стоимости гиполипидемической терапии и непропорциональным увеличением стоимости лечения ее осложнений [4].

7,4-летнее наблюдение за 3806 пациентами, получавшими холестирамин, выявило, что среди лиц, соблюдавших врачебные рекомендации, наблюдаются достоверные позитивные изменения липидного спектра крови, тогда как среди пациентов, не выполнявших рекомендации врача, эффект холестирамина оказался сравнимым с таковым у плацебо [5]. Сходные результаты были получены в ходе 5-летнего наблюдения за 2789 пациентами, принимавшими клофибрат. Среди лиц, соблюдавших врачебные рекомендации в 80% и более случаев обнаружено достоверное снижение риска коронарной смерти и благоприятное влияние препарата на липидный спектр крови. У пациентов, обычно не выполнявших рекомендации врача, эффекты препарата и плацебо оказались сравнимы [6].

Как было отмечено выше, гиполипидемическая терапия характеризуется невысоким уровнем комплаенса. Среди причин отказа от гиполипидемической тера-

пии первое место занимают побочные эффекты лекарственных препаратов. Необходимо отметить, что гиперлипидемия и дислипидемия обычно протекают бессимптомно; симптомы появляются лишь при развитии осложнений. Поэтому изначально пациенты не уверены в необходимости соответствующей терапии, а любую нежелательную реакцию при проведении фармакотерапии могут воспринять крайне негативно [7].

Секвестраты желчных кислот, фибраты и ниацин характеризуются крайне плохой переносимостью. Секвестраты желчных кислот вызывают целый комплекс гастро-интестинальных симптомов, включающих в себя запоры и диарею, кишечные колики, вздутие живота, тошноту, изжогу, панкреатит и др. При длительном применении они могут негативно сказываться на обмене жирорастворимых витаминов. Фибраты также могут вызывать гастро-интестинальные симптомы. Кроме того, они могут влиять на кроветворение, нормальное функционирование печени и почек. Ниацин потенциально гепатотоксичен и оказывает выраженное вазодилатирующее действие. Поэтому в последние годы для гиполипидемической терапии в основном используются статины, которые характеризуются наименьшим числом нежелательных реакций.

Однако и с применением статинов комплаенс гиполипидемической терапии существенно не возрос. Отсутствие симптоматики гиперлипидемии приводит к тому, что многие пациенты не готовы платить за свое лечение. Поэтому стоимость статинов является одним из факторов, лимитирующим комплаенс гиполипидемической терапии [8]. Кроме того, выявленное статистически значимое снижение сердечно-сосудистой смертности под влиянием приема статинов нивелируется увеличением смертности от других причин [9]. Однако целесообразность достижения низкого уровня холестерина подтверждена результатами крупномасштабных исследований, в которых оценивались клинические и ангиографические конечные итоги лечения [10]. Кроме того, при анализе 5 основных клинических исследований ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (4S [11], CARE [12], WOSCOPS [31], LIPID [13] и AFCAPS/Tex CAPS [14]) не выявлено увеличения частоты злокачественных опухолей или суицидальных попыток.

Как и все другие лекарственные средства, метаболизирующиеся в печени, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы могут оказывать неблагоприятное воздействие на ее функцию, в частности вызывать холестатические изменения или повышение активности аминотрансфераз. Критерием гепатотоксичности принято считать повышение активности аминотрансфераз более чем в 3 раза по сравнению с нормальным уровнем при двух измерениях подряд. В большинстве случаев эти нарушения возникают в первые три месяца лечения.

Хотя ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы различаются по степени накопления в печени, выраженность дисфункции этого органа при использовании различных представителей данной группы при проведении

клинических исследований оказалась сопоставимой. Так, в 5-летнем исследовании ловастатина, включившем 745 пациентов с выраженной дислипидемией, у 10 больных лечение было прекращено из-за бессимптомно протекавшего, но значительного повышения активности аминотрансфераз [15]. По данным двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования EXCEL, в котором участвовали 8245 больных, нарушения функции печени при лечении ловастатином имели дозозависимый характер [16]: при использовании препарата в дозе 20 мг/сут частота повышений активности аминотрансфераз была сопоставима с таковой при приеме плацебо и составляла 0,1%; при увеличении дозы до 40 и 80 мг/сут частота повышений активности аминотрансфераз достигла 0,9 и 1,5% соответственно.

Проведен анализ контролируемых и открытых исследований, в которых приняли участие около 2400 больных, получавших симвастатин [17]. Стойкое повышение активности аминотрансфераз, не сопровождавшееся клиническими признаками гепатита, наблюдалось у 1% больных.

На сегодняшний день хорошо изучена безопасность флувастатина — первого синтетического ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы. Препарат не вызывал стойкого повышения активности печеночных ферментов ни в группе пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, ни в группе с низким риском [18]. У 1800 больных дислипидемией, получавших флувастатин в течение года, частота повышений активности аминотрансфераз, а также частота отмены лечения были сопоставимы с таковыми при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы [19].

В ряде исследований продемонстрирована высокая эффективность и хорошая переносимость правастатина у различных категорий больных, в том числе у пожилых [21] и страдающих сахарным диабетом [22]. При сравнении правастатина с симвастатином последний оказывал более выраженный гиполипидемический эффект; изменения функции печени были минимальны и сравнимы в обеих группах. Учитывая недостаточную эффективность монотерапии при лечении смешанной дислипидемии (класс IIb по Фредериксону), в сравнительных исследованиях безопасность правастатина сопоставляли с безопасностью никотиновой кислоты и комбинации правастатин + фибрат. У больных, рандомизированных в группу никотиновой кислоты, наблюдалось статистически значимое увеличение активности аминотрансфераз, тогда как действие правастатина на функцию печени было сопоставимо с действием плацебо [23]. Комбинированное лечение правастатином и гемфиброзилом сопровождалось повышением активности креатинфосфокиназы без клинических признаков миопатии, однако активность аминотрансфераз существенно не изменялась, что указывает на приемлемую безопасность комбинации правастатина с фибратом [24].

Безопасность atorвастатина — наиболее мощного и липофильного ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы — бы-

ла изучена у 4000 больных (на основании результатов более чем 20 завершенных и более 20 продолжающихся исследований) [25]. Увеличение активности аминотрансфераз более чем в три раза по сравнению с верхней границей нормы наблюдалось у 0,7% пациентов. Не выявлено различий в активности аминотрансфераз между группами аторвастатина и ловастатина, а также между группами аторвастатина и симвастатина.

В первых клинических исследованиях, посвященных изучению безопасности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, особенно тщательно оценивалась их способность вызывать помутнение хрусталика. Высказывалось опасение, что большинство липофильных препаратов этой группы может активно проникать в него и вызывать развитие катаракты за счет излишнего снижения уровня холестерина или избыточного накопления в ткани. В эксперименте *in vitro* гидрофильный правастатин вызывал в 100 раз меньшее подавление синтеза холестерина в хрусталике, чем липофильные ловастатин и симвастатин [26]. В этой связи было высказано предположение, что применение гидрофильных средств сопровождается меньшим риском развития катаракты. Однако в экспериментах на животных не наблюдалось четкой зависимости между развитием катаракты и степенью снижения уровня холестерина, а также химической структурой используемого препарата. Кроме того, дозы в этих исследованиях значительно превышали терапевтические.

В крупном клиническом исследовании EXCEL биомикроскопическое исследование не выявило статистически значимых изменений хрусталика через 48 нед. лечения ловастатином в различных дозах (20, 40 или 80 мг). Кроме того, не было отмечено и прогрессирования имевшегося ранее помутнения хрусталика, а также каких-либо других нарушений зрения [27].

Опасения по поводу возможного влияния ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на ЦНС также оказались недостаточно обоснованными. Хотя в первых исследованиях, носивших ретроспективный характер, отмечено негативное действие липофильных ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на сон и когнитивную функцию [28], дальнейшие крупномасштабные плацебо-контролируемые исследования не подтвердили эти данные. Так, в исследовании EXCEL явных нарушений сна на фоне лечения ловастатином по сравнению с плацебо не наблюдалось.

Наиболее опасным побочным эффектом ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы считается рабдомиолиз — острый некроз мышечной ткани, который сопровождается миоглобинурией и, как следствие, может вести к развитию острой почечной недостаточности. Проблема рабдомиолиза является одним из факторов, которые могут останавливать врачей в назначении статинов. Механизм миотоксичности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы окончательно не установлен, однако риск развития рабдомиолиза на фоне лечения потенциально повышен у больных с метаболи-

ческими миопатиями (ферментативными дефектами). Предполагают, что он может быть связан со снижением количества промежуточных продуктов метаболизма, в том числе мевалоната, фуринола и геранилгераниола. Установлено, что правастатин и ловастатин оказывают токсическое действие на миоциты путем снижения скорости посттрансляционной модификации регуляторных белков вследствие недостатка геранилгераниола [29].

Говоря о безопасности ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и механизме их миотоксичности, нельзя не учитывать аспекты лекарственного взаимодействия.

Большинство ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы биотрансформируется в печени под действием изофермента цитохрома P450 — цитохрома P3A4 (CYP3A4). Субстратом этого же изофермента является целый ряд лекарственных препаратов других групп, в том числе противогрибковые средства азольной структуры, антагонисты кальция, макролидные антибиотики, иммунодепрессанты. Вещества, метаболизирующиеся с помощью CYP3A4, могут выступать в роли его ингибитора, например кетоконазол, циклоспорин, эритромицин, или индуктора — рифампицин, дексаметазон. Следует отметить, что флувастатин метаболизируется при помощи изофермента CYP 2C9, с участием которого метаболизируются только диклофенак, фенитоин, толбутамид и варфарин, хотя данных о клинически значимых взаимодействиях с этими препаратами отмечено не было. Одновременный прием ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и препаратов-ингибиторов CYP3A4 может привести к повышению концентрации ГМГ-КоА-редуктазы в плазме и, как было установлено в ходе постмаркетинговых исследований, к увеличению риска миопатии в 16 раз.

Однако указанные нежелательные эффекты статинов встречаются крайне редко. Поэтому при назначении статинов в качестве базисной гиполипидемической терапии удастся достигнуть более высокого комплаенса, чем при применении других гиполипидемических средств [30].

Из искусственных статинов наиболее изучен препарат второй генерации флувастатин, в частности в плацебо-контролируемых клинических исследованиях с применением повторной коронарной ангиографии у больных с умеренно повышенным уровнем холестерина (LCAS) и у пациентов, перенесших транслюминальную ангиопластику (FLARE, LIPS) [31,33-35]. Этот препарат был зарегистрирован Food and Drug Administration в 1994 г., а в России — в 1996 г. Флувастатин широко изучался. В последнем исследовании длительная, в течение 4 лет, терапия флувастатином пациентов, перенесших чрезкожную ангиопластику коронарных сосудов, привела к существенному (на 22%) снижению риска развития осложнений ИБС, таких как коронарная смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия. Снижение риска в группе больных сахарным диабетом 2 типа составило

Таблица

Рабдомиолиз и миозиты в рандомизированных контролируемых исследованиях статинов [32]

Публикация		Лова	Права	Симва	Флува	Аторва	Церива	Розува	Питава	Всего
Staffs JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. N Engl J Med 2002 Feb 14;346(7) :539-40	Начало продаж	31 авг. 1987	31 окт. 1991	23 дек. 1991	31 дек. 1993	17 дек. 1996	26 июн. 1997	Нет публикаций	Нет публикаций	484,273
	Число рецептов с начала продаж (мпн.)	99,197	81,364	116,145	37,392	140,360	9,815			
	Смерть # от рабдомиолиза	19	3	14	0	6	31			73
	Частота смертельного рабдомиолиза (на 1 мпн. рецептов)	0,19	0,04	0,12	0	0,04	3,16			0,15
Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis, Ann Pharmacother 2002 Feb36(2):288-95**	Число # сообщений о рабдомиолизе	40	71	215	10	73	192			601
Собственный расчет*	Частота сообщений о рабдоииолизе (на 1 мпн. рецептов)	0,40	0,87	1,85	0,27	0,52	19,56			1,24
Thompson PD., Clarkson P, Karas R.H. Statinassociated myopathy. JAMA. 2003 Apr;289(13):1681-90	Число # сообщений о рабдомиолизе	147	243	612	55	383	1899	Нет публикаций	Нет публикаций	3339
	Число # смертельных случаев рабдомиолиза	16	19	49	3	36	137			260
Собственный расчет*	Частота смертельного рабдомжшиза (на 1 мпн. рецептов)	0,16	0,23	0,42	0,08	0,26	13,96			0,54

Примечание: NR – не сообщалось.

* - в данную таблицу не включены небольшие (по числу больных) исследования из таблицы в источниках, в которых о рабдомиолизе и миозитах не сообщалось (NR), поэтому общее число б-х в графе ВСЕГО больше суммы чисел столбика.

47%, а в подгруппе перенесших операцию на 2 и более сосудах снижение риска составило 33%. Другой важной особенностью этого исследования является то, что переносимость Лескола в суточной дозе 80 мг оказалась вполне удовлетворительной. В исследовании LIPS Лескол назначался два раза в сутки по 40 мг. Хотя приверженность больных лечению была удовлетворительной, все же двукратный прием лекарства в глазах пациента уступает однократному его применению. С учетом особенностей катаболизма флувастатина через изоформу 2C₉ цитохрома P450, для этого статина зарегистрирован минимум побочных эффектов и взаимодействий с другими лекарственными препаратами [36]. Недавно на фармацевтическом рынке появилась новая форма флувастатина - лескола – ЭЛ 80 мг в гелевом матриксе для медленного высвобождения, что делает лечение этим препаратом еще более удобным. Особенность этой лекарственной формы, помещенной в гидрофильную целлюлозную матрицу, заключается в том, что при соприкосновении с жидкостью в тонком

кишечнике она набухает, и статин начинает медленно диффундировать, позволяя избежать пикового повышения концентрации активного вещества в плазме крови (по сравнению с другими статинами), и поддерживать необходимый уровень лекарства в течение около 6–8 часов. Максимум действия этой новой формы флувастатина наблюдается в печени (до 94%), и только 6% препарата попадает в периферическую циркуляцию. Флувастатин замедленного высвобождения эффективно контролирует всю «липидную триаду» – холестерин ЛНП (–38%), ЛВП (+21%) и уровень триглицеридов (–31%) [37]. По данным литературы, до сих пор не зарегистрировано ни одного случая повышения уровня креатинфосфокиназы более 10 верхних пределов нормы на фоне лечения этим препаратом [36]. С учетом универсальности гиполипидемического действия, хорошего профиля переносимости и невысокой стоимости флувастатин замедленного высвобождения имеет большие перспективы при лечении гиперлипидемий у больных, перенесших баллонирова-



ЛЕСКОЛ[®] XL 80 МГ

(флувастатин)

**Сбалансированное
воздействие
на триаду
липидных
параметров**

Гипохолестеринемический препарат Ингибитор ГМГ-КоА редуктазы

Состав и форма выпуска

Флувастатин натрия.

Капсулы 20 мг и 40 мг. Таблетки ретард 80 мг.

(Дозы даны из расчета на свободную флувастатиновую кислоту).

Показания

Лескол[®] и Лескол[®] ЭЛ назначают в сочетании с диетотерапией для снижения повышенных уровней общего холестерина, холестерина/ЛПНП, аполипопротеина В и триглицеридов, а также для повышения уровня холестерина/ЛПВП у больных с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией (тип II а и II б по классификации Фредриксона).

Для замедления прогрессирования коронарного атеросклероза у больных ишемической болезнью сердца и первичной гиперхолестеринемией, в том числе незначительно выраженной.

Дозирование

Перед началом лечения больного нужно перевести на стандартную гипохолестериновую диету. Диетотерапию необходимо продолжать и во время лечения.

Рекомендуемая начальная доза составляет 40 мг (1 капсула 40 мг) или 80 мг (1 таблетка ретард 80 мг) один раз в сутки вечером. В легких случаях может быть достаточна доза 20 мг один раз в сутки.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к флувастатину или другим компонентам препарата. Активное заболевание печени или стойкое повышение уровней сывороточных трансаминаз неясной этиологии. Беременность, лактация.

Предостережения

Требуется осторожность у больных с заболеванием печени в анамнезе или злоупотребляющих алкоголем, у больных с необъяснимыми диффузными миалгиями, болезненностью или слабостью мышц и выраженным повышением концентрации креатинфосфокиназы в крови.

Взаимодействия

Секвестранты желчных кислот; рифампицин; фенитоин; варфарин.

Побочное действие

Диспепсия, бессонница, тошнота, боли в животе, головная боль, незначительные желудочно-кишечные расстройства. Повышение уровня трансаминаз в сыворотке. Редкие случаи реакций повышенной чувствительности, в основном сыпь и крапивница, очень редко другие кожные реакции, тромбоцитопения, ангионевротический отек, васкулит, волчаночноподобные реакции. См. полную информацию о препарате.

Упаковка

Капсулы 20 мг в упаковке 28 штук.

Капсулы 40 мг в упаковке 28 штук.

Таблетки ретард 80 мг в упаковке 28 шт.

Примечание для врача

Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, внимательно прочитайте полную информацию о препарате.



Полную информацию о препарате можно получить в представительстве компании

Новartis Фарма Сервисес Инк.:

123104 Москва, Б.Палашевский пер., 15.

Тел.: (095) 969 21 75. Факс (095) 969 2176.

www.novartis.ru

www.lescol.ru

 NOVARTIS

ние или стентирование венечных коронарных артерий, становится средством первого выбора и с точки зрения комплаенса [33]. Большое значение в соблюдении пациентом рекомендаций врача при применении гиполлипидемических препаратов имеет его информированность о необходимости проведения соответствующей терапии. Кроме того, лица пожилого возраста более склонны соблюдать врачебные рекомендации, чем лица молодого и среднего возраста [1].

Таким образом, тщательное информирование пациента о необходимости гиполлипидемической терапии и ее возможных побочных эффектах могло бы повысить комплаенс соответствующего лечения и снизить риск коронарной смерти. В лечении гиперлипидемий в последние годы достигнут большой прогресс. Появились новые перспективные препараты принципиально нового поколения — в том числе замедленного высвобождения (Лескол ЭЛ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Insull W. J Inter Med 1997; 241 (4): 317-25.
2. McCarthy R. Business Health 1998; 16: 27-33.
3. Shepherd J. et al. N Engl J Med 1995; 333(2): 1301-7.
4. Urquhart J. et al. Pharmacoeconomics 1999; 15(3):217-28.
5. Lipids Research Clinic Program. JAMA 1994.
6. Coronary Drug Project Research Group. N Engl J Med 1980; 303 (18):1038-41.
7. McKenney J.M. Am J Managed Care; 6 (19 Suppl): S997-S1007.
8. Kiortsis DN et al. J Clin Pharm Ther 2000; 25 (6): 445-51.
9. Frick M.N. et al. N Engl J Med 1987;317:1237-45.
10. Mc Cormick L.S. et al. Am J Cardiol 1997; 80(9); 1130-3.
11. Lancet 1994;344:1383-9.
12. Sacks F.M. et al. N Engl J Med 1996;335:1001-9.
13. Shepherd J. et al. N Engl J Med 1995;333:1301-7.
14. Downs J.R. et al. JAMA 1998;279:1615-22.
15. Arch Intern Med 1993; 153(9): 1079-87.
16. Gengo F.F. et al. Clin Cardiol 1995;18 (4):209-14.
17. Bocuzzi S.J. et al. Am J Cardiol 1991;68 (11):1127-31.
18. Peters T.K., Muratti E.N., Mehra M. Am J Med 1994;96 (6A): 79S-83S.
19. Jocabaitis L.A. Am J Cardiol 1994;73 (14):18D-24D.
20. Davidson J. et al. Am J Cardiol 1998;82 (4B):32J-9J.
21. Santinga J.T. et al. Am J Med 1994;96(6): 509-15.
22. Raskin P. et al. Am J Med 1995;99 (4):362-9.
23. Davignon J. et al. Am J Cardiol 1994;73 (5):339-45.
24. Wilclund O. et al.. Am J Med 1993;94 (1): 13-20.
25. Black D.M., Bakker-Arkema R.G., Nawrocki J.W. Arch Intern Med 1998;158(6):577-84.
26. Gerson R.J. et al. Exp Eye Res 1990;50(1); 65-78.
27. Laties A.M. et al. Am J Cardiol 1991;67(6):447-53.
28. Schaefer E.J. N Engl J Med 1998;319:122.
29. Flint O.P. et al. Toxicol Appl Pharmacol 1997; 145(1);99-110.
30. Avorn J. et al. JAMA 1998; 279 (18):1458-62.
31. Antonio M. Gotto, Jr, MD, DPhil; Scott M. Grundy, MD, PhD Lowering LDL Cholesterol, Circulation. 1999;99:64
32. Thompson P.D., Clarkson P., Karas R.H. Statin-associated myopathy. JAMA. 2003 Apr;289(13):1681-90
33. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, Branzi A, Bertolami MC, Jackson G, Strauss B, Meier B; Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous Coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002;287(24):3259-61.
34. Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, Ferguson JJ, Jones PH, West MS, Gould KL, Gotto AM. Effects of Fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and coronary atherosclerosis study (LCAS)). Am.J.Cardiol. 1997; 80:278-286.
35. Сусеков АВ, Зубарева МЮ, Рожкова ТА, Кухарчук ВВ. Лескол и коронарный атеросклероз: по результатам трех контролируемых исследований (LCAS, FLARE, LIPS). Международный медицинский журнал 2002; 5(3):225-233.
36. Benghozi R; Bortolini M; Jia Y; Isaacsjohn JL; Troendle AJ; Gonasun L Novartis Pharma LTD, Basel, Switzerland. Frequency of creatine kinase elevation during treatment with fluvastatin. Am J Cardiol 2002 Jan 15; 89(2):231-3.
37. Ballantyne CM; Pazzucconi F; Pinto X; Reckless JP; Stein E; McKenney J; Bortolini M; Chiang YT. Efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release delivery system: a pooled analysis. Clin. Ther. 2001 Feb;23(2): 177-92.

Новые антимикробные препараты в терапии тяжелых бактериальных инфекций

Е.Н. Падейская

Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов, г. Москва.

Химиотерапия бактериальных инфекций за короткий период достигла исключительных успехов, в первую очередь благодаря разработке и созданию большого числа эффективных антибактериальных препаратов, в том числе широкого спектра действия. Особенностью исследований в этой области является постоянный, начиная с 40-х гг. XX в., интенсивный поиск новых соединений с антимикробной активностью в различных классах химических веществ. Одновременно с введением в практику новых препаратов проводится критическая оценка уже известных средств, пересмотр «старой номенклатуры», определение места и значения хорошо апробированных препаратов в сравнении с новыми средствами, исключение из применения менее эффективных и более токсичных. В настоящее время выпускается более 200 антимикробных препаратов, не считая специальных лекарственных форм. Достижения в области медицинской микробиологии, изучение биологических свойств патогенных микроорганизмов и тонких механизмов действия антибактериальных препаратов на микробную клетку во многом определяют успехи в создании еще более эффективных средств и, соответственно, успехи в терапии тяжелых инфекций. Проблема приобретенной лекарственной резистентности клинических штаммов бактерий, снижая эффективность широко применяемых лекарств, является одновременно и важнейшим импульсом в развитии исследований по разработке новых высокоактивных антибактериальных препаратов. Последние особенно необходимы в комплексной терапии тяжелых инфекционных процессов. При этом в равной степени нужны средства с системным общерезорбтивным действием (классические химиотерапевтические средства) и препараты местного действия для воздействия на возбудителя непосредственно в очаге инфекции.

К тяжелым бактериальным инфекциям следует отнести не только заболевания с тяжелыми клиническими проявлениями (острое начало, лихорадка, гектическая температурная кривая, выраженный гнойно-воспалительный процесс в тканях и полостях, нарушение сознания, гемодинамики, ДВС-синдром, высокий риск летального исхода), но и трудно поддающиеся терапии хронические инфекции различного генеза, в том числе на фоне иммунодефицита, нейтропении и возможной сопутствующей неинфекционной патологии. Тяжелые бактериальные инфекции включают большую группу заболеваний различной этиологии. В зависимости от возбудителей, особенностей патогенеза и характера течения патологического процесса тяжелые бактериальные инфекции можно разделить на следующие группы.

I. Тяжелые гнойно-воспалительные процессы, локальные или генерализованные, вызванные условно-патогенными (потенциально-патогенными) бактериями. Тяжесть процесса определяется локализацией инфекции (например, перитонит, менингит, остеомиелит, абсцессы различной локализации), распространенностью и генерализацией процесса (бактериемия, септические состояния), вирулентностью и токсигенностью штамма — возбудителя инфекции (или нескольких при смешанной инфекции). Необходимо вы-

делить «проблемных возбудителей», вызывающих именно тяжелые гнойно-воспалительные процессы и особенно тяжелое течение заболевания. Среди грамотрицательных аэробных бактерий к ним относятся *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter spp.*, *группа Klebsiella—Enterobacter—Serratia* и некоторые другие, в том числе токсигенные штаммы *Escherichia coli*. В группе грамположительных аэробных бактерий выделяют высоковирулентные полирезистентные штаммы *Staphylococcus aureus*, полирезистентные штаммы, устойчивые к метициллину/оксациллину (MRSA), стрептококки группы А (в том числе вызывающие некротизирующие процессы в кожных структурах), энтерококки (в первую очередь *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*); в группе анаэробов — в первую очередь неспорообразующие бактерии (главным образом, *Bacteroides fragilis*, *Propionibacterium spp.*, *Fusobacterium*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*). Особое значение в развитии тяжелых гнойных процессов имеют клинические штаммы бактерий с приобретенной устойчивостью к уже широко применяющимся препаратам и микробные ассоциации, в том числе аэробно-анаэробные [1-4]. Возможная частота выделения микробных ассоциаций (аэробно-анаэробных) в микрофлоре ран и особенность микрофлоры

гнойных очагов у некоторых категорий больных представлены в табл. 1 и 2.

II. Моноинфекции, вызванные облигатными патогенными бактериями. К ним относятся: брюшной тиф, генерализованные сальмонеллезы, шигеллез, вызванный токсигенными штаммами шигелл, холера, иерсиниоз, менингококковая инфекция, легионеллез, листереллез, пастереллез, чума, туляремия, сибирская язва, сап, мелиоидоз, различные спирохетозы и риккетсиозы (спирохеты и риккетсии по современной классификации рассматриваются в группе бактерий). Тяжесть инфекции связана с остротой и тяжелым клиническим течением заболевания (в том числе риск высокой летальности) и с возможной последующей хронизацией патологического процесса, трудно поддающейся терапии.

III. Длительно протекающие хронические инфекции различной локализации, требующие комбинированной антибактериальной терапии, вызванные или облигатными (часто внутриклеточными) патогенами (например, бруцеллез, микобактериозы) или условно-патогенными бактериями, включая и возбудителей с внутриклеточной локализацией (например, хламидиозы). Длительность течения, трудности воздействия на возбудителя при внутриклеточной локализации, развитие инфек-

ции на фоне иммунодефицита и сопутствующих заболеваний определяют особенную тяжесть этой инфекционной патологии и трудности терапии.

По некоторым инфекциям несколько сложно точно определить их положение в той или другой группах, но в основном предлагаемые подходы к классификации тяжелых бактериальных заболеваний позволяют систематизировать подходы и к проблемам антибактериальной химиотерапии. Оценка новых химиотерапевтических препаратов в терапии всех перечисленных групп тяжелых инфекций бактериальной этиологии — предмет нескольких публикаций. **Задача данной работы - рассмотреть наиболее новые антимикробные препараты с точки зрения их значения в терапии тяжелых гнойных процессов различной локализации, вызванных условно-патогенными бактериями (тяжелые бактериальные инфекции первой из перечисленных групп).** Значительная часть этих тяжелых гнойно-воспалительных заболеваний составляет группу так называемых хирургических инфекций.

Следует указать, что для лечения данной группы инфекций, наравне с антибактериальной химиотерапией, важнейшее значение имеет своевременное хирургическое лечение: вскрытие и очистка гнойного очага, иссечение некротизированных тканей, дренаж,

Частота (%) выделения смешанной аэробно-анаэробной микрофлоры из ран у хирургических больных [3, в модификации]^{х)} Таблица 1

Клинические формы хирургической инфекции	Частота смешанной инфекции	Преобладающие виды неспороженных анаэробов
Острые гнойные заболевания мягких тканей	32,8	Во всех случаях:
Посттравматические гнойные раны	57,1	<i>Bacteroides fragilis</i>
Послеоперационные гнойные раны	61,8	<i>Peptococcus spp.</i>
Перитониты, флегмоны брюшной стенки	92,3	<i>Peptostreptococcus spp.</i>
Диабетические флегмоны, гангрены	87,4	Кроме того,
Лимфедема, осложненная рожистым воспалением	77,1	в послеоперационных ранах, при перитонитах,
Синдром длительного раздавливания мягких тканей	64,5	диабетических флегмонах, рожистом воспалении и синдроме длительного сдавливания тканей выделялись также <i>Prevotella melaninogenica</i> и <i>Fusobacterium spp.</i>

^{х)} Примечание. По материалам Института хирургии им. А.В.Вишневского РАМН.

Возбудители инфекций кожи и мягких тканей у некоторых категорий больных (по данным обзора [4], на основании анализа 9 публикаций, в модификации) Таблица 2

Заболевание, категории больных	Наиболее часто (>5%) выделяемые патогены
Язва диабетической стопы	<i>S.aureus</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>Enterobacter spp.</i> , <i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Bacteroides spp.</i> (<i>Bacteroides fragilis</i>)
Послеоперационные раны	<i>S.aureus</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>Bacteroides fragilis</i> .
Абсцессы у наркоманов	<i>S.aureus</i> , <i>S.coagulase-negative</i> , <i>S.pyogenes</i> , <i>S.milleri</i> , <i>S.viridans</i> , <i>Eikenella corrodens</i> , <i>Haemophilus parainfluenzae</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Prevotella spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Propionibacterium spp.</i> , <i>Actinomyces spp.</i>
Целлюлит (больные СПИДом)	<i>S.aureus</i> , <i>S.pyogenes</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>E.coli</i> .
Раны, загрязненные землей	<i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i>
Травмы кожи у мясников и рыбаков	<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>

реваскуляризация. Эти вопросы в зависимости от характера и локализации инфекции подробно рассматриваются в специальных обзорах и хирургических руководствах [5-7]. При тяжелом сепсисе и развитии полиорганной недостаточности антибактериальная терапия (эмпирическая на первом этапе, затем - этиотропная по данным микробиологических исследований) является обязательной, но на первый план выходит система коррегирующей патогенетической терапии. Необходимые мероприятия по органно-системной поддержке при тяжелом сепсисе и септическом шоке подробно приведены в одной из последних монографий по проблемам инфекции в хирургии [8].

Успешная антибактериальная терапия тяжелой гнойной бактериальной инфекции предъявляет высокие требования к антимикробному препарату, особенно учитывая первый этап эмпирической терапии, когда лечение в острый период начинается до идентификации возбудителя.

Новый препарат должен в идеале характеризоваться следующими свойствами: 1) достаточно широким антибактериальным спектром и высокой активностью в сочетании с бактерицидным типом действия; 2) механизмом антимикробного действия, обеспечивающим активность в отношении штаммов бактерий с

приобретенной лекарственной резистентностью, в том числе в отношении полирезистентных штаммов; 3) фармакокинетикой, при которой достигаются высокие тканевые концентрации и хорошее проникновение в жидкости и гнойные полости (включая прохождение через гисто-гематические барьеры при воспалительных процессах, в том числе через гематоэнцефалический барьер) и внутриклеточно, желателно пролонгированное действие без риска кумуляции при повторных введениях; 4) хорошей переносимостью, включая оптимальное (без нежелательных реакций) взаимодействие с антибактериальными и фармакологическими препаратами других химических групп; 5) физико-химическими свойствами, позволяющими разработать как пероральную, так и инъекционную лекарственные формы. В этом случае при высокой биодоступности можно успешно использовать схемы ступенчатой терапии одним и тем же препаратом.

Особый интерес представляют новые препараты, которые эффективны в монотерапии и могут заменить (с учетом фармакоэкономических преимуществ) стандартные схемы эффективной комбинированной терапии тяжелых инфекций ранее известными препаратами.

Учитывая проблему приобретенной лекарственной устойчивости у клинических штаммов бактерий, осо-

Таблица 3

Новые антибактериальные препараты, наиболее важные в терапии тяжелых гнойных инфекций, вызванных условно-патогенными бактериями (разрабатывались с начала 80-х гг., прошли апробацию в широкой клинической практике, как правило высокoeffективны)

Классы/группы антибактериальных препаратов	Препараты	Общая характеристика: спектр, способ применения
Бета-лактамы: Карбапенемы	Меропенем, имипенем (имипенем/циластатин), эртапенем	Очень широкий спектр аэробы+анаэробы, устойчивость к лактамазам в том числе расширенного спектра; парентерально
Ингибитор-защищенные бета-лактамы: комбинированные препараты - бета-лактамы + ингибитор бета-лактамаз	Амоксициллин/клавулонат, тикарциллин/клавулонат, цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам	Более активны, чем только бета-лактамы, широкий спектр аэробы+анаэробы парентерально и внутрь
Цефалоспорины IV	Цефепим, цефпиром	Более активны, чем ЦФС III, широкий спектр - аэробы, парентерально
Хинолоны: Фторхинолоны	Ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, пефлоксацин, моксифлоксацин (МФЛ)	Широкий спектр грам «-» и грам «+» аэробы, для МФЛ и анаэробы; парентерально и внутрь
Гликопептиды	Тейкопланин	Препарат резерва: лекарственно-устойчивая (в том числе к ванкомицину) грам«+»инфекция, парентерально
Оксазолидиноны	Линезолид	Препарат резерва: лекарственно-устойчивая грам«+»инфекция, парентерально и внутрь
Препараты для местного лечения гнойных процессов	Новые лекарственные формы с ранее известными антибактериальными препаратами - растворы, мази, аэрозоли, раневые покрытия	Действие на аэробы и анаэробы; полиэтилен-оксиды (ПЭО) в мазевых формах для повышения дегидратационных свойств мазей

бое значение будут иметь препараты со способностью препятствовать формированию резистентных мутантов. Это свойство должно выявляться на стадии экспериментального изучения нового соединения по показателю MPC (mutant prevention concentration) [9].

В группах новых препаратов обоснованно рассматривать только те препараты, которые принципиально улучшают возможности терапии тяжелых гнойных инфекций. Изучение эффективности нового средства с широким антибактериальным спектром – длительный процесс (не менее 10 лет). Он включает четыре стадии (I-IV) только клинической апробации при различной этиологии и локализации инфекции, а для окончательной оценки значимости в сравнении с известными средствами и определенный период широкого использования препарата в практике. Средства для лечения тяжелых гнойных инфекций, которые можно рассматривать как новые, разработаны за последние два десятилетия, главным образом, в рядах ранее известных основных классов химиотерапевтических веществ с широким антимикробным спектром и известным механизмом антимикробного действия. Более оптимальные препараты удалось создать путем модификации известных структур в рядах бета-лактамов, хинолонов, гликопептидов, оксазолидинонов, а на основе изучения механизмов лекарственной резистентности разработать весьма важные комбинированные препараты (табл. 3). Значительное внимание уделено разработке лекарственных форм для местной антибактериальной терапии [3]. В широкой клинической практике апробированы препараты: 1) с более высокой степенью активности и действием на полирезистентные клинические штаммы, 2) с более широким антибактериальным спектром, включая одновременно аэробные и анаэробные возбудители и внутриклеточные патогены, 3) с более оптимизированной фармакокинетикой, включая высокую биодоступность и пролонгированное действие, 4) с существенно лучшей переносимостью. Ведутся исследования по разработке препаратов в некоторых новых классах химических веществ.

Наиболее интересные результаты с точки зрения эффективности и широты показаний к применению в монотерапии получены в ряду бета-лактамов. Особое место занимает группа фторхинолонов (ФХ) с широким спектром действия, высокоэффективных в монотерапии, в том числе при пероральном применении. Новые гликопептиды (ГПД), производные оксазолидинона (ОЗД) и стрептограммины (СТГ) необходимы для лечения определенной этиологической группы гнойных инфекций, вызванных лекарственно-устойчивыми штаммами грамположительных аэробных и анаэробных бактерий. В общей форме особенности антибактериального спектра этих групп препаратов представлены в табл. 4.

Новые препараты в ряду бета-лактамов. В этом ряду химиотерапевтических средств особый интерес

представляют высокоактивные карбапенемы и комбинированные препараты на основе ингибиторов бета-лактамаз с точки зрения возможностей монотерапии инфекций.

Карбапенемы, сохраняя в молекуле бета-лактамное кольцо, определяющее основной механизм их действия, существенно отличаются по общей структуре молекулы от пенициллинов и цефалоспоринов (ЦФСП). Это позволило разработать препараты с более широким спектром, включающим почти все проблемные возбудители тяжелых гнойных инфекций, в том числе и штаммы бактерий, резистентные к антимикробным препаратам других классов. Важным свойством карбапенемов является их устойчивость к действию бактериальных бета-лактамаз, в том числе к бета-лактамазам широкого и расширенного спектра (лактамазы ESBP, группа 2be по BUSH) и хромосомным бета-лактамазам [8]. Синтезировано семь препаратов этой группы, из которых два – имипенем (с 1983 г.) и меропенем (с 1993 г.) – широко апробированы в терапии тяжелых гнойных инфекций. За последние годы накоплен достаточный клинический опыт по применению третьего препарата – эртапенема. Имипенем, меропенем и эртапенем имеют ряд различий, которые определяют преимущественные показания к их использованию при тяжелых инфекциях (табл. 5). Спектр действия эртапенема ограничен недостаточной активностью в отношении возбудителей из группы неферментирующих грамотрицательных аэробных бактерий. Вместе с тем, эртапенем характеризуется пролонгированным действием и применяется один раз в сутки. Карбапенемы вводятся парентерально. Имипенем, в отличие от других карбапенемов, подвергается гидролизу лактамазами макроорганизма (почечной дегидропептидазой-1), поэтому в лекарственной форме используется сочетание имипенема с циластатином (1:1), который ингибирует активность этого фермента.

В подробном обзоре 2003 г. на основании 124 публикаций [10] проанализированы результаты применения в клинической практике имипенема (с 1983 г.) и меропенема (с 1993 г.). В сравнительных исследованиях (17 публикаций, 3496 больных) эффективность имипенема сравнивалась с контрольными препаратами – защищенными бета-лактамами, ЦФСП четвертого поколения (ЦФСП-IV), ФХ, моксалактамом, сочетаниями клиндамицина с амингликозидами, ФХ или аминогликозидами с метронидазолом или другим антианаэробным препаратом. Имипенем/циластатин применяли для лечения тяжелых гнойных инфекций различной локализации, тяжелых системных инфекций, в том числе в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Показана эффективность имипенема в монотерапии, как правило, сопоставимая с препаратами (или комбинированными схемами) сравнения. В одном наблюдении при тяжелых системных инфекциях (163 пациента) имипенем был более эффективен, чем сочетание клиндамицина с гентамицином, в другом (95

Таблица 4

Общая сравнительная характеристика активности новых антибактериальных препаратов в отношении основных возбудителей тяжелых гнойно-воспалительных процессов, вызванных условно-патогенными бактериями

Микроорганизмы	КБПМ	ИГЗП	ЦФС-IV	ФХ-I («ранние»)	ФХ-II («поздние»)	ГПД Тейкопланин	ОЗД Линезолид
<i>Streptococcus spp.</i>	+++	+++	+++	++ / +	+++ / ++	+++	+++
<i>E. faecalis</i>	++	++	+	++ / +	+++ / ++	+++	++
<i>E. faecium</i>	+ / 0	0	0	+	++ / +	++	++
<i>Staphylococcus</i>							
MSSA	+++	+++	+++	++	+++	+++	++
MRSA	0	0	0	++ / +	++	+++	++
<i>Enterobacteriaceae</i>	+++	++	+++	+++	+++	0	0
<i>P. aeruginosa</i>	+++	++	+++	+++ / ++	+++ / ++	0	0
<i>S. maltophilia</i>	+ / 0	++ / +	+++ / ++	+++ / +	+++ / +	0	0
<i>B. cepacia</i>	+ / 0	++ / +	+++ / ++	+++ / +	+++ / +	0	0
<i>Acinetobacter</i>	++ / +	++	+++	+++	+++	0	0
Анаэробы (грам + и -)	+++	+++	0	+	+++ / ++	+++	++

Примечание. 1) КБПМ – карбапенемы; ИГЗП – ингибитор-защищенные пенициллины; ЦФС-IV – цефалоспорины; ФХ «ранние» – ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин; ФХ «поздние» – спарфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, гатифлоксацин, гемифлоксацин
2) Оценка активности: +++ – высокоактивны, ++ – активны/умеренно активны, + – слабо активны, 0 – не активны

больных с онкологической патологией) преимущество имипенема отмечено в сравнении с сочетанием линкомицина/азтреонама. Оценка сравнительной эффективности имипенема и меропенема проведена на основании анализа также 17 публикаций (2901 пациент). Различий в эффективности не отмечено в 16 наблюдениях (2796 больных); в одном исследовании (105 больных) при инфекции в акушерстве и гинекологии эффективнее был меропенем (100%), однако имипенем проявил также высокий клинический эффект (90%). При гнойных бактериальных менингитах показан меропенем; применение имипенема/циластатина ограничивается из-за возможных нежелательных реакций со стороны ЦНС. Сделан важный вывод с учетом фармакоэкономического анализа и особенностей каждого из препаратов о необходимости для медицинской практики одновременно имипенема и меропенема. Подчеркивается, что к карбапенемам редко развивается резистентность, но необходимо строго контролировать дозирование во избежание неадекватных доз (одна из причин возможного развития резистентных штаммов) [10].

В обзоре [11] по публикациям за 2001–2003 гг. обобщены результаты клинического применения эртапенема при лечении внебольничной и госпитальной пневмоний, осложненных абдоминальных инфекций, острых инфекций полости малого таза, урологических инфекций и инфекций кожи и мягких тканей. Эффективность препарата в монотерапии находилась в диапазоне 82–92% и была сопоставима с препаратами сравнения – пиперациллин/тазобактамом или ЦФС (цефтриаксон, цефепим). Высокая эффективность эртапенема подтверждена бактериологическими исследованиями (84–92%). Препарат расширяет возможности терапии тяжелых инфекций (особенно учитывая пролонгированное действие), однако отсутствие актив-

ности в отношении неферментирующих бактерий из числа проблемных возбудителей гнойных процессов ограничивает диапазон показаний к применению.

Ряд наблюдений дополнительно иллюстрирует клиническую эффективность карбапенемов.

Эффективность меропенема у 48 больных с госпитальными инфекциями (дыхательных путей, интраабдоминальная и полости малого таза, кожи и мягких тканей, мочевыводящих путей, сепсис) сравнивали с активностью сочетания цефтазидим+амикацин у 47 больных с аналогичной патологией [12]. Во всех случаях имела место документированная тяжелая инфекция с показаниями к парентеральному применению антибактериальных препаратов. Меропенем (Меропен®) применяли по 1 г каждые 8 ч, цефтазидим (Фортум®) по 1 г каждые 8 ч, амикацин по 500 мг каждые 12 ч. Препараты вводили внутривенно не менее 5 дней. Клинический эффект достигнут у 47 из 48 больных в группе меропенема (25 – излечение, 22 – улучшение) и у 41 из 46 больных в контрольной группе (у 27 пациентов отмечалось излечение, у 14 – улучшение). В зависимости от локализации и характера инфекции клиническая эффективность в группе меропенема находилась на уровне 85–100%, в контрольной группе – 70–100%. При оценке эффективности в конце лечения, по данным бактериологических исследований, положительный результат в группе меропенема составил 93% (41 из 44 обследованных больных) и 88% в контрольной группе (38 из 43). Рецидив инфекции наблюдался у трех больных в группе меропенема и у двух – в контрольной группе. Авторы отмечают возможность персистирования *P. aeruginosa* и *Enterococcus spp.* при лечении меропенемом, не смотря на исходную чувствительность штаммов к препарату. Достоверных различий в эффективности монотерапии меропене-

Сравнительная характеристика карбапенемов (препараты с широким антимикробным спектром) ^{х)}

Имипенем	Меропенем	Эртапенем
Ингибируется почечной дегидропептидазой – I (ДГП)	Устойчив к действию ДГП-I	Устойчив к действию ДГП-I
Применяется с циластатином (ингибитор ДГП), 1:1	Применяется без циластатина	Применяется без циластатина
T _{1/2} – 1 час	T _{1/2} – 1 час	T _{1/2} – 4 часа (3,6-4,4):
В/в или в/м каждые 6-8 ч.	В/в, каждые 8 ч	В/в или в/м один раз в сутки пролонгированное действие) Не кумулирует.
Не применяется при менингитах; возможны судороги при заболеваниях ЦНС и нарушении функции почек	Применяется при менингитах; низкий риск развития судорог	При менингитах не изучался
Применяется у детей. Беременность и грудное вскармливание – категория С	Применяется у детей. Беременность и грудное вскармливание – категория В	Опыт в педиатрии ограничен

Примечание. х) При тяжелых инфекциях должны применяться в максимальных дозах, как правило, эффективны в монотерапии.

По данным *in vitro* слабо активны/не активны в отношении энтерококков (*E.faecalis*, *E.faecium*), MRSA, *S.maltophilia*, *B.cereacia*; в отношении *P.aeruginosa* – наиболее активен меропенем; отмечают преимущество имипенема по степени активности в отношении грамположительных кокков.

мом или комбинированной терапией (цефтазидим + амикацин) не отмечено. Меропенем характеризовался хорошей переносимостью [12].

Заслуживают внимания результаты применения меропенема в монотерапии у больных с нейтропенией, особенно в случаях неэффективности предшествующей антибиотикотерапии. Меропенем применяли для лечения 14 эпизодов инфекционных осложнений у 11 больных с острым миелоидным лейкозом (8), хроническим миелолейкозом (1), апластической анемией (1), острой перемежающейся порфирией (1). У этих больных ранее была неэффективна комбинированная терапия бета-лактамами (ЦФСР II, ЦФСР III или карбенициллин) в сочетании с аминогликозидами и имипенемом с ванкомицином. Препарат назначали при микробиологически или клинически доказанной инфекции и в одном эпизоде при лихорадке неясного генеза, в 10 случаях диагностирован сепсис (в 8 наблюдениях вызванный *P.aeruginosa*); суточная доза 3 г в три введения в среднем в течение 19 дней (8-41 день). Положительный результат лечения получен в 9 из 14 эпизодов, в том числе при микробиологически доказанной инфекции в 6 из 8 случаев. При отсутствии положительной динамики после 4-7 дней применения меропенема переходили на сложную комбинированную терапию защищенными бета-лактамами, метронидазолом, амфотерицином В. Отмечается хорошая переносимость меропенема, его эффективность в монотерапии у больных с нейтропенией, в том числе при инфекции, вызванной *P.aeruginosa* [13]. Препарат, учитывая эффективность в монотерапии при инфекции, вызванной *P.aeruginosa*, приобретает особое значение в системе лечения инфекции дыхательных путей у больных муковисцидозом [14].

Хорошая переносимость позволила успешно применить меропенем в педиатрической практике, в том числе при тяжелой инфекции у новорожденных. Показан удовлетворительный терапевтический эффект монотерапии меропенемом тяжелых инфекций (сепсис, пневмония, менингит и др.) у 7 доношенных и у 8 недоношенных новорожденных. Суточная доза препарата 15-20 мг/кг вводилась в три или два введения (при массе тела менее 1500 г), курс лечения - 5-7 дней; отмечают отсутствие гепатотоксичности и отрицательного влияния на микрофлору кишечника [15]. Меропенем в более высокой дозировке – от 30 до 120 мг/кг в сутки (средняя доза - 40 мг/кг) был применен у 16 новорожденных в отделении интенсивной терапии (ОИТ), в том числе 15 пациентов находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Показания для назначения меропенема: пневмония, менингит, сепсис, при инфекциях, вызванных *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *E.aerogenes*, *S.marcescens*, *S.rubidaea*, неэффективность предшествующей комбинированной химиотерапии (ЦФСР+аминогликозиды) и прогрессирование процесса. В 7 наблюдениях препарат применен в монотерапии, в 9 случаях (при инфекции MRSA, *E.faecium*, *Candida spp.*) - в комбинированной терапии с амфотерицином В, ванкомицином, левомицетином или колистином. Хороший клинический эффект получен у 12 детей, в том числе у 2 - с гнойным бактериальным менингитом и у 10 - с пневмонией. Летальных исходов не было, отмечена хорошая переносимость препарата и отсутствие токсических и аллергических реакций [2].

Для оценки активности меропенема в сравнении с имипенем/циластатином проведено открытое рандомизированное исследование при лечении 381 больного с инфекциями кожи и мягких тканей (абсцессы, цел-

Таблица 6

Препараты группы фторхинолонов (ФХ) в терапии различных групп бактериальных инфекций ^{х)}

Тяжелые инфекции различной этиологии и локализации, в том числе генерализованные	Инфекции средней тяжести, различной этиологии и локализации	Хламидиозы Микоплазменная инфекция	Туберкулез, только формы лекарственно-устойчивые к ОПТП	Перспективные препараты в стадии клинического изучения
Применение в/в и внутрь (две лекарственных формы), ступенчатая терапия: Ципрофлоксацин Офлоксацин Левифлоксацин Пефлоксацин Моксифлоксацин Эффективны в монотерапии или с антиаэробными препаратами	Все ФХ перорально, в монотерапии или с антиаэробными препаратами; исключение — норфлоксацин только при ИМВП и при кишечных инфекциях	Перорально в монотерапии: Офлоксацин Левифлоксацин Ломефлоксацин Спарфлоксацин Ципрофлоксацин Моксифлоксацин	Перорально в комбинированной терапии с ОПТП: Офлоксацин Ломефлоксацин Ципрофлоксацин Спарфлоксацин Изучаются: Левифлоксацин и Моксифлоксацин	Перспективны в терапии тяжелых инфекций: Гатифлоксацин Гемифлоксацин Ситафлоксацин и некоторые другие

Примечание. ^{х)} В соответствии со спектром действия. ОПТП — основные противотуберкулезные препараты. ИМВП — инфекции мочевыводящих путей.

люлиты, инфицированные язвы), в том числе у 33% больных сахарным диабетом. По показаниям у 34% больных проводилось в различном объеме хирургическое вмешательство (ампутации, вскрытие и дренирование очагов инфекции и др.). Инфекция была вызвана *S.aureus* (23,9%), *Streptococcus spp.* (18,2%), *Peptostreptococcus spp.* (6,1%), *E.coli* (4,5%), *P.aeruginosa* (4,2%), *Proteus mirabilis* (4,2%). Препараты применяли внутривенно: меропенем по 500 мг каждые 8 ч у 187 больных, имипенем/циластатин — по 500 мг каждые 6 ч у 194 больных. Результаты проанализированы у 123 и 126 пациентов соответственно. Карбапенемы были сопоставимы по эффективности. Положительный клинический результат (излечение, улучшение) достигнут в 97,6 и 95,2%, по данным бактериологических исследований — в 94,3 и 90,5% соответственно; различие статистически недостоверно [16]. Практически равную клиническую эффективность меропенема и имипенема (имипенем/циластатин) отмечают и в других исследованиях, в частности при лечении интраабдоминальной инфекции в наблюдениях на 294 больных и применении препаратов в равных дозах и при одинаковых режимах введения [17].

Эртапенем (1 г 1 раз в день) сравнивали с активностью пиперациллин/тазобактама (3,0/0,375 г каждые 6 ч) при лечении осложненных инфекций кожи и мягких тканей (абсцессы кожи, глубокие абсцессы мягких тканей, инфекции ран и диабетических язв, целлюлиты и абсцессы промежности); курс лечения — 7-14 дней. Всего под наблюдением находилось 540 больных, анализ эффективности лечения проведен у 359 пациентов: 185 — в группе эртапенема и 174 — в группе пиперациллин/тазобактама. В 40% случаев отмечалась смешанная инфекция, а преобладающим возбудителем был *S.aureus*. Клиническое излечение достигнуто в 82,2% в группе эртапенема и в 84,5% — в контрольной группе, по данным бактериологических ис-

следований, элиминация патогена наблюдалась в 82,6 и 83,4% соответственно. Эртапенем и пиперациллин/тазобактам были сопоставимы по эффективности с преимуществом одноразового в сутки введения у эртапенема [18]. В многоцентровом исследовании (57 центров) при лечении интраабдоминальных инфекций эртапенемом или пиперациллин/тазобактамом (в указанных выше дозах) показана высокая эффективность эртапенема с преимуществом по эффективности и схемам терапии (частота введения в сутки) в сравнении с защищенным бета-лактамом [19].

Ингибитор-защищенные бета-лактамы разрабатываются и изучаются с начала 80-х гг. При оценке новых карбапенемов сравнение в значительном числе наблюдений проводится именно с ингибитор-защищенными бета-лактамами. Изучение свойств clavulanовой кислоты и ряда бета-лактамов сульфонов пенициллановой (сульбактам, тазобактам) или бромпенициллановой кислот показало их способность, наряду с антибактериальной активностью, ингибировать действие бактериальных бета-лактамаз путем необратимого связывания с ферментом («суицидный эффект»). Это действие проявляется только в присутствии ферментов группы бета-лактамаз. Инактивация бактериального фермента — «разрушителя бета-лактамов» — обеспечивает стабильность структуры препаратов группы бета-лактамов и сохраняет их высокую антибактериальную и клиническую эффективность. Разработка комбинированных лекарственных форм, сочетающих препараты группы пенициллинов или ЦФСП с ингибиторами бета-лактамаз, существенно расширили спектр действия и терапевтические возможности широко применявшихся ранее ампициллина, амоксициллина, пиперациллина, тикарциллина, цефоперазона. На основе именно этих бета-лактамов разработаны комбинированные препараты с одним из трех ингибиторов лактамаз: 1) амоксициллин или тикарциллин с клаву-

лановой кислотой, 2) ампициллин или цефеперзон с сульбактамом, 3) пиперацillin с тазобактамом. Комбинированные препараты расширяют спектр действия в отношении штаммов бактерий - продуцентов бета-лактамаз (в том числе лактамаз расширенного спектра), они активны в отношении большинства возбудителей тяжелых гнойных инфекций - грамположительных и грамотрицательных аэробных бактерий и анаэробов; исходя из фармакокинетических свойств назначаются парентерально 2-4 раза в сутки [20-29]. При совместном применении бета-лактамов и ингибиторов лактамаз в отношении ряда бактерий проявляется синергидный эффект и активность в отношении штаммов, устойчивых к соответствующему бета-лактаму. Этот феномен на основании данных 10 публикаций подробно проанализирован в монографии [21] на примере цефеперзона и сульбактама. Синергидный эффект данного сочетания отмечен в отношении *S.marcescens*, *P.mirabilis*, *P.vulgaris*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *S.aureus*, *S.epidermidis*, *E.faecalis*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.* [21, по данным Hashimoto I. et al., 1984]. К недостаткам препаратов этой группы следует отнести применение внутривенно каждые 6-8 ч и достаточно высокие разовые дозы при тяжелых процессах. Между препаратами есть некоторые различия, в первую очередь за счет широты спектра. Пиперацillin/тазобактам и тикарциллин/клавулонат активны в отношении большинства возбудителей тяжелых инфекций, в том числе в отношении *P.aeruginosa* и *Enterococcus spp.*, первое сочетание несколько более активно, чем второе. Эти два комбинированных препарата чаще всего применяются в терапии тяжелых инфекций, в том числе при сравнении с эффективностью карбапенемов в монотерапии.

В монографиях [20, 21] подробно представлены клинические данные по эффективности ингибитор-защищенных пенициллинов и цефалоспоринов.

Результаты применения пиперацillin/тазобактама при лечении тяжелых бактериальных инфекций - интраабдоминальных, кожи и мягких тканей, костей и суставов, дыхательных и мочевыводящих путей, в том числе в реанимационных отделениях и у больных с агранулоцитозом, проанализированы по 39 публикациям (более 3000 больных) [20]. Пиперацillin/тазобактам назначали внутривенно в зависимости от тяжести и локализации инфекции по 4,0/0,5 - 3,0/0,375 - 2,0/0,5 г или 0,25 г 3-4 раза в день. Длительность введения - от 5 до 25 дней. Отмечается высокая эффективность: клиническая в диапазоне от 80 до 100%, по данным бактериологии - от 75 до 100%. В нескольких наблюдениях эффективность была несколько ниже: 76 и 70% соответственно. Следует отметить высокие показатели элиминации возбудителя, в ряде случаев превышавшие клинический эффект. Комбинированный препарат соответствовал или превосходил по эффек-

тивности имипенем/циластатин и характеризовался хорошей переносимостью.

В наблюдении на 251 больном с тяжелыми инфекциями кожи и мягких тканей (многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое исследование) у 153 больных применяли внутривенно пиперацillin/тазобактам по 3,0/0,375 г и у 98 больных тикарциллин/клавулонат по 3,0/1,0 г каждые 6 ч. В группах больных, которые были оценены к концу лечения, клинический эффект достигнут в 76,1 и 77,3%, а по результатам бактериологических исследований (элиминация возбудителя) - в 70,7 и 76,9% соответственно [28].

В другом наблюдении у 136 больных с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей пиперацillin/тазобактам (по 4,0/0,5 г каждые 8 ч в течение 10-14 дней) оказывал клинический эффект: излечение - в 76,2% и улучшение - в 16,7%, а по результатам бактериологического исследования - в 95,1% случаев. У 6 больных (4,4%) лечение было прекращено из-за нежелательных реакций: кожные аллергические, диарея, повышение уровня креатинина в крови [27].

В двух наблюдениях на 187 больных, в том числе больные с сахарным диабетом и тяжелыми гнойными процессами в нижних конечностях (включая остеомиелит) и наркоманы с тяжелыми абсцессами кожи и мягких тканей, показана хорошая эффективность ампициллин/сульбактама [29, 30].

Цефалоспорины IV поколения (ЦФСР-IV). Модификация молекулы ЦФСР позволила получить новые соединения биполярной структуры (так называемые цвиттерионы): один отрицательный заряд на цефемовом ядре, один положительный - на четвертичном азоте в циклопетапиридиновом заместителе. ЦФСР-III цефтазидим имеет два отрицательных заряда и один положительный и не является цвиттерионом. Физико-химические свойства новых ЦФСР определили их преимущества сравнительно с ЦФСР I-III.

Новые ЦФСР быстрее проникают через наружную мембрану грамотрицательных бактерий более интенсивно, чем ЦФСР I-III, связываются с пенициллинсвязывающимися белками (главным образом, с ПБС-3) и характеризуются низким сродством к хромосомным бета-лактамазам грамотрицательных бактерий [31-33]. Препараты стабильны к гидролизу лактамазами, в том числе расширенного спектра и, соответственно, активны в отношении штаммов бактерий, продуцирующих эти лактамазы и устойчивых к более ранним ЦФСР. Синтезированные новые ЦФСР по современной классификации образуют четвертое поколение ЦФСР (ЦФСР-IV). Препараты характеризуются широким спектром действия в отношении аэробных бактерий и оказывают быстрый бактерицидный эффект. Важное свойство ЦФСР IV - высокая активность в отношении энтеробактерий (резистентных к ЦФСР -III), *P.aeruginosa* и грамположительных аэробных кокков (превышающая ЦФСР III). Вместе с тем, следует учитывать возможное различие в степени ак-

тивности ЦФСР-IV в зависимости от свойств штаммов. ЦФСР-IV недостаточно активны в отношении «проблемных» анаэробов. Два препарата — цефепим и цефпиром — подробно изучены в клинике и занимают определенное место в терапии тяжелых бактериальных гнойных инфекций [33, 34]. Они рассматриваются: 1) как препараты для эмпирической терапии тяжелых госпитальных инфекций, в том числе в ОИТ и при сопутствующей онкопатологии; при интраабдоминальной инфекции и инфекции в полости малого таза в сочетании с антианаэробными препаратами; 2) при лечении инфекции у больных с агранулоцитозом в сочетании с аминогликозидом (амикацином) [35, 36]; 3) для этиотропной терапии как препараты, эффективные в отношении штаммов энтеробактерий, устойчивых к ЦФСР-III, и с высокой активностью в отношении грамположительных бактерий; 4) при отсутствии анаэробной инфекции как препараты, высокоэффективные в монотерапии. Терапевтическая эффективность цефепима и цефпинома при лечении тяжелых форм бактериальных инфекций подробно рассмотрена в обзорах и монографии [33, 34, 37]. Препараты являются средством выбора при тяжелых госпитальных инфекциях, отмечаются экономические преимущества ЦФСР-IV в сравнении с ЦФСР-III.

В многоцентровом исследовании у больных с онкологическими заболеваниями применяли цефепим по 2,0 г каждые 12 ч или имипенем/циластатин по 1,0 г каждые 8 ч для лечения эпизодов лихорадки у больных с нейтропенией. Проанализированы результаты лечения у 168 больных, получавших цефепим, и у 162 — имипенем/циластатин. Препараты в целом были сопоставимы по эффективности — 79 и 72%; при микробиологически документированной инфекции — 66 и 61% соответственно. При применении цефепима отмечены несколько более высокая эффективность в случаях бактериемии (63 и 44%), меньший процент нежелательных реакций (9 и 19% соответственно) и более низкая стоимость лечения [38].

Цефепим применяли внутривенно по 2,0 г каждые 12 ч у 46 больных, оперированных по поводу распространенного перитонита различной этиологии. Во всех случаях дополнительно назначали метронидазол по 1,5–2,0 г/сут внутривенно и затем (не ранее чем через трое суток) перорально. Курс лечения цефепимом составил в среднем 8,7 сут (от 4 до 15 дней). Для профилактики суперинфекции 45 больных дополнительно получали дифлюкан. У 5 больных терапию цефепимом по показаниям дополняли аминогликозидами или ванкомицином. Клинический эффект (выздоровление или улучшение) достигнут у 38 (82,6%) больных, в том числе у четырех из 10 с исходной тяжестью состояния более 15 баллов по шкале АРАСНЕ II. У 3 больных лечение было неэффективно, в 2 случаях наблюдался рецидив инфекции, у 3 пациентов оценка эффективности цефепима была затруднена. По данным бактериологических исследований, элиминация возбудителя была

достигнута у 32 из 38 обследованных больных (84,2%), персистенция отмечена у 3 пациентов (*P.aeruginosa*, *Enterococcus*) и рецидив инфекции — у 2 (*Acinetobacter*, *P.aeruginosa*). Авторы рекомендуют цефепим при тяжелых осложненных интраабдоминальных хирургических инфекциях при обязательном одновременном применении антианаэробных препаратов [39].

Сообщается о положительных результатах лечения цефепимом 11 эпизодов инфекции у 8 онкологических больных с глубокой нейтропенией на фоне высокодозной химиотерапии с трансплантацией костного мозга или после интенсивной химиотерапии. Препарат применяли в монотерапии по 2,0 г 3 раза в сутки в течение 4–11 дней. В 6 эпизодах монотерапия цефепимом была успешной, в том числе и при неэффективности ранее примененного лечения пиперацillin/тазобактамом [40].

У 22 больных с хирургическим сепсис-синдромом на фоне смешанной бактериальной инфекции для антибактериальной терапии применяли цефепим по 2,0 г 2 раза в сутки в течение 7–10 дней в сочетании с метронидазолом по 0,5 г 3 раза в день. У 12 больных проводилась эмпирическая терапия, у 10 — этиотропная терапия на основании верификации возбудителя и данных по чувствительности штаммов к антибактериальным препаратам. Цефепим при этиотропной терапии назначали в течение 5–6 сут внутривенно, затем внутримышечно, в остальных случаях проводили только внутривенную терапию. Положительный результат лечения достигнут у 18 больных, при этом у 16 больных наблюдалась элиминация возбудителей; в четырех случаях на фоне прогрессирования процесса и развившихся тяжелых осложнений имел место летальный исход. Цефепим в терапии больных с хирургическим сепсисом рассматривают как препарат резерва для эмпирической и этиотропной терапии при неэффективности предшествующих схем лечения [41].

Оценивая новые бета-лактамы в терапии тяжелых гнойных инфекций, следует подчеркнуть их низкую токсичность, хорошую переносимость и возможность применения с высоким клиническим эффектом у детей, в том числе у детей первого года жизни и новорожденных. Эти препараты, так же как и все бета-лактамы, не проникают внутрь клеток млекопитающих и не показаны при инфекциях, возбудители которых локализируются внутриклеточно.

Фторхинолоны (ФХ). Большой клинический опыт, накопленный за последние два десятилетия, показывает, что препараты этой группы являются необходимыми для лечения тяжелых форм гнойной бактериальной инфекции различной локализации, хотя и не решают всех сложных проблем антибактериальной химиотерапии именно этих заболеваний [42–51]. Следует подчеркнуть большое число разработанных высокоэффективных препаратов группы ФХ. Оказалось возможным синтезировать ряд наиболее новых ФХ со значительно повышенной активностью *in vitro* в отно-

шении грамположительных аэробных бактерий, внутриклеточных патогенов и, наконец, анаэробных бактерий в сравнении с первыми («ранними») высокоактивными ФХ. Основное значение ФХ (исходя из механизма действия) - эффективность при инфекциях, вызванных штаммами аэробных бактерий, устойчивыми к другим антимикробным препаратам, в том числе полирезистентными штаммами, при неэффективности предшествующей антибактериальной терапии [42, 44, 46-48]. Мишени ФХ в микробной клетке - ферменты группы топоизомераз (ДНК-гираза и топоизомеразы IV) - ответственны за процесс биосинтеза и репликацию ДНК.

Спектр действия ФХ включает практически всех, в том числе «проблемных», возбудителей гнойной аэробной инфекции. Препараты активны в отношении *P.aeruginosa*; менее активны в отношении *Stenotrophomonas spp.* и *Burgholderia spp.* При чувствительности возбудителя ФХ высокоэффективны в монотерапии; они характеризуются хорошим проникновением внутрьклеточно, что существенно при лечении гнойно-воспалительных процессов стафилококковой этиологии. Степень активности большинства ФХ в отношении анаэробов недостаточна для клинического эффекта в монотерапии. Оценка эффективности в монотерапии при анаэробной инфекции моксифлоксацина, который высоко активен в отношении большинства анаэробов *in vitro*, требует специальных исследований. Оптимальная фармакокинетика позволяет успешно использовать ФХ в схемах ступенчатой терапии, при тяжелых инфекциях в максимальной суточной дозе, как правило, 2 раза в сутки, а при длительно протекающих хронических процессах (например, остеомиелит) с высоким клиническим эффектом препараты следует назначать только перорально. При тяжелых инфекциях, в частности при ожоговой инфекции, необходимо учитывать возможность изменения у пациента фармакокинетических параметров, что может потребовать коррекции (повышения) доз.

В терапии тяжелых инфекций основное значение имеют ФХ, для которых разработаны две лекарственные формы: инъекционная и пероральная. В настоящее время выпускаются пять таких ФХ (табл. 6). Кроме этих ФХ, исходя из степени активности, спектра действия и фармакокинетических свойств, заслуживает внимания ряд новых препаратов, в первую очередь аналоги ципрофлоксацина. К ним относятся гатифлоксацин, гемифлоксацин, ситафлоксацин и некоторые другие, которые проходят клиническую оценку. Их значение в терапии тяжелых инфекций окончательно определит период широкой клинической апробации, когда можно будет исключить и риск ряда редких нежелательных реакций. В случае двух высокоактивных ФХ - клинафлоксацина и тровафлоксацина - частота и выраженность нежелательных реакций (фототоксичность, гепатотоксичность)

были причиной исключения их номенклатуры или решение о дополнительных токсикологических исследованиях [42, 44, 52].

Наибольший опыт по применению ФХ в терапии тяжелых инфекций касается ципрофлоксацина, офлоксацина и пефлоксацина [42-44, 47]. Показана эффективность препаратов при инфекциях кожи и мягких тканей, мочевыводящих и дыхательных путей, в том числе при бронхолегочной инфекции у больных муковисцидозом, при септицемии и бактериемии, перитоните и других интраабдоминальных инфекциях, инфекциях полости малого таза, костей и суставов; как препаратов второго ряда - при эндокардитах, вызванных грамотрицательной флорой. Именно эти три ФХ применялись для лечения гнойных бактериальных менингитов при неэффективности предшествующей терапии, главным образом при менингитах, вызванных грамотрицательными бактериями, в том числе при менингитах у детей [42-44, 47, 53, 54]. Введение в клиническую практику двух других ФХ в двух лекарственных формах - левофлоксацина и моксифлоксацина - на большом клиническом материале показывает их эффективность при тяжелых инфекциях нижних дыхательных путей, инфекциях мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей. На основании степени активности *in vitro*, широты спектра и фармакокинетических параметров можно прогнозировать их высокую эффективность при тяжелых бактериальных инфекциях другой локализации [46, 48, 51]. В случае левофлоксацина в сочетании с метронидазолом при аэробно-анаэробной инфекции, в случае моксифлоксацина вопрос о комбинированной терапии с антианаэробными препаратами при тяжелых процессах требует специальных клинических исследований.

Наличие у ФХ двух лекарственных форм позволяет проводить ступенчатую терапию; кроме того, эти высокоактивные препараты могут быть в ряде случаев эффективны при применении только перорально при некоторых формах тяжелых бактериальных инфекций. При неосложненных формах гнойных процессов пероральное применение дает высокий эффект по клиническим показателям и результатам бактериологических исследований. В обзоре [4] приводятся данные четырех клинических исследований (*Langtry H.D., Lamb H.M., 1998; Nichols R.L. et al., 1997; Tarshis G.A et al., 2001; Parish L.C. et al., 2000*) с анализом результатов сравнительных наблюдений на 1549 больных с неосложненными инфекциями кожи и мягких тканей при применении ФХ только перорально. Левофлоксацин (500 мг 1 раз в день) соответствовал по эффективности ципрофлоксацину (500 мг два раза в день); эффективность того и другого препарата по данным клинических и бактериологических исследований превышала 93%. Левофлоксацин (500 мг 1 раз в сутки) и гатифлоксацин (400 мг 1 раз в сутки) были сопоставимы по эффективности на основании результатов бактериологических исследований, по клиничес-

Aventis Pharma



www.tavanic.ru

9 8 7 6 5 4 3 2 1

главное — победа, а не участие

1

Таваник
удобный
антибиотик.
Эффективность
подтверждена
у 300 миллионов
пациентов

 **ТАВАНИК**
(левофлоксацин)

ким показателям гатифлоксацин (90,3%) несколько превышал левофлоксацин (85,1%). Моксифлоксацин (400 мг 1 раз в день) соответствовал по эффективности цефалексину (500 мг 3 раза в день). Эффективность по данным клинических и бактериологических исследований была выше 90%. Подчеркивается необходимость дальнейших исследований эффективности левофлоксацина, моксифлоксацина и гатифлоксацина в терапии тяжелых инфекций кожи и мягких тканей [4]. В общей оценке ФХ следует учитывать, что при инфекции, вызванной стрептококками группы А, цiproфлоксацин может быть недостаточно эффективен (исходя из активности *in vitro*), левофлоксацин, моксифлоксацин и гатифлоксацин имеют несомненные преимущества. Показана в сравнительных исследованиях на 409 пациентах с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей сопоставимая высокая активность клинафлоксацина (200 мг внутривенно каждые 12 ч, 213 больных) и пиперациллин/тазобактама (3,0/0,375 г внутривенно каждые 6 ч, 196 больных). Клинический эффект в 68,8 и 65,2% случаев, элиминация возбудителя в 61,5 и 57,2% соответственно [50].

К недостаткам ФХ следует отнести их слабую активность в отношении проблемных возбудителей из группы анаэробных бактерий, в первую очередь в отношении бактероидов. В связи с этим при анаэробной этиологии (обычно смешанная аэробно-анаэробная инфекция, например интраабдоминальная, в полости малого таза) ФХ назначают одновременно с антианаэробными препаратами, в первую очередь с 5-нитроимидазолами (5-НИМЗ). ФХ и 5-НИМЗ имеют сходные фармакокинетические параметры, что является благоприятным фактором для схем комбинированной терапии. К сожалению, два новых наиболее активных в отношении анаэробов ФХ с уже подтвержденной клинической эффективностью (тровафлоксацин и клинафлоксацин) не рекомендованы к применению в связи с токсикологическими характеристиками (гепато- и фототоксичность). С точки зрения монотерапии при анаэробной инфекции представляют интерес для клинического изучения моксифлоксацин, гемифлоксацин, гатифлоксацин.

Важный этап в исследовании ФХ — оценка эффективности и безопасности препаратов при тяжелых бактериальных инфекциях в педиатрической практике. На основании экспериментальных данных по отрицательному влиянию ФХ на развитие хрящевой ткани в опорных суставах у неполовозрелых экспериментальных животных препараты были ограничены для применения в педиатрии. Несмотря на противопоказания, ФХ, высокоэффективные в терапии тяжелых инфекций у взрослых больных, — цiproфлоксацин (наибольшее число наблюдений), офлоксацин, пефлоксацин, при неэффективности предшествующей антибактериальной терапии в случаях тяжелых жизнеугрожающих инфекций были применены у детей, в том числе первого года жизни [42-44, 47, 53, 54]. Первые сообще-

ния относятся к 1986 г. К настоящему времени накоплено более 10 000 наблюдений, показывающих эффективность ФХ при лечении инфекций у детей и подростков, в том числе при тяжелой бронхолегочной инфекции у детей с муковисцидозом и при септических процессах и менингитах, вызванных грамотрицательной флорой. Подробный анализ экспериментальных данных по токсикологии препаратов, результатов клинических исследований при терапии ФХ и данных катмнеза представлен в монографиях [42-44, 47, 53, 54]. Важным итогом этих экспериментально-клинических исследований и наблюдений, кроме эффективности препаратов, является их достаточно хорошая переносимость. Рентгенография и МРТ, оценка роста и развития детей, получавших различные по длительности курсы и дозы ФХ, данные катмнеза (наблюдения в течение 9 лет), и, что особенно важно, сравнительные морфологические исследования тканей суставов (хрящ, синовиальная оболочка, кость) у детей, получавших ФХ, и у здоровых детей, не получавших эти препараты (погибших после уличной травмы), показывают отсутствие повреждающего действия ФХ на развитие хряща в опорных суставах и на рост и развитие роста костно-суставной системы [55, 56]. Артралгии и артропатии, регистрируемые у пациентов различных возрастных групп при терапии ФХ на основании клинико-экспериментальных исследований, рассматривают как синовиты и синовииопатии, главным образом у больных группы риска с предрасположенностью к аллергическим реакциям. Наблюдения проведены на 224 больных при применении цiproфлоксацина, офлоксацина или пефлоксацина в монотерапии или в сочетании с антибиотиками для лечения инфекции у детей с муковисцидозом или с нейтропенией на фоне онкогематологической патологии [55].

При жизнеугрожающих гнойных бактериальных инфекциях у детей и неэффективности стандартных схем антибактериальной химиотерапии применение ФХ в педиатрии обосновано при сепсисе, вторичном гнойном менингите, вентикулите и госпитальных пневмониях, вызванных грамотрицательной флорой, при бронхолегочной инфекции у больных муковисцидозом (в том числе и перорально для профилактики рецидивов инфекции), при инфекции на фоне нейтропении и онкогематологических заболеваниях, при хроническом остеомиелите [53-57]. Учитывая существующие ограничения к применению ФХ в педиатрии, их назначение по жизненным показаниям при тяжелых гнойных инфекциях следует проводить на основании консилиума, а также при определении возбудителя инфекции и данных по его избирательной чувствительности к ФХ. Одновременно необходимо полностью исключить применение ФХ в амбулаторной практике и в стационаре при неосложненных формах инфекций. За период применения ФХ в клинической практике очевидно нарастание лекарственной резистентности клинических штаммов к этим препаратам, в

том числе у «проблемных возбудителей» (*P.aeruginosa*, *S.aureus* MRSA). Отмечают и нарастание резистентности бактерий к одному из наиболее новых препаратов — левофлоксацину, который достаточно широко применяется при респираторных инфекциях [57]. Необходимо сохранить ФХ как важные резервные средства для случаев тяжелых осложненных бактериальных инфекций у детей и подростков. Очевидна также необходимость в разработке специальных методических рекомендаций, определяющих клинические ситуации, при которых обосновано назначение ФХ при жизнеугрожающих бактериальных инфекциях в педиатрической практике.

Гликопептиды (ГПД). Оксазолидиноны (ОЗД). Стрептограммины (СТГ) — важные резервные средства в терапии тяжелых инфекций. Значение новых препаратов в этих группах химиотерапевтических средств определяется их избирательным спектром и механизмом действия, обеспечивающим активность в отношении штаммов, устойчивых к препаратам других классов. Препараты высокоактивны в отношении грамположительных аэробных и анаэробных бактерий, причем важно, что они активны в отношении полирезистентных штаммов стафилококков и в отношении энтерококков (*E.faecalis*, особенно *E.faecium*), в том числе с природной и приобретенной устойчивостью к первому гликопептиду — ванкомицину, который долгое время был основным препаратом в терапии тяжелых инфекций указанной этиологии. Препараты не эффективны в отношении грамотрицательных аэробных бактерий, что ограничивает их применение как средств эмпирической терапии при тяжелых гнойных бактериальных инфекциях. Эти классы химиотерапевтических веществ различаются между собой по механизму действия на микробную клетку.

Гликопептиды. После введения в практику в 1958 г. ванкомицина в ряду гликопептидов разработан ряд новых препаратов [58-60]. ГПД блокируют образование пептидогликана на второй стадии (стадия полимеризации) синтеза клеточной стенки, нарушают синтез РНК (на уровне рибосом), повреждают цитоплазматическую мембрану клеток. В 1988 г. для применения предложен новый ГПД - тейкопланин (в России зарегистрирован в 1998 г.). По антибактериальному спектру он соответствует ванкомицину, активен в отношении грамположительных аэробных и анаэробных бактерий. Важнейшие свойства — активность в отношении полирезистентных штаммов стафилококков, стрептококков всех групп (в 2-6 раз активнее ванкомицина), энтерококков, включая штаммы, устойчивые к ванкомицину. Тейкопланин применяется парентерально, в отличие от ванкомицина характеризуется пролонгированным действием: назначается в первые 36 ч каждые 12 ч, затем — 1 раз в сутки. Переносится несколько лучше, чем ванкомицин. В соответствии с антибактериальным спектром и на основании результатов клинических исследований четко определены показания к

применению тейкопланина: генерализованные инфекции любой локализации, вызванные энтерококками и метициллино-резистентными стафилококками, в том числе штаммами, устойчивыми к ванкомицину (эндокардит, бактериемия, менингит, катетер-ассоциированные инфекции) [58, 59, 61, 62]. По показаниям применяют в сочетании с аминогликозидами (инфекционный эндокардит) или с ЦФСП-III (гнойные менингиты, посттравматические, послеоперационные). В настоящее время проходят клиническое изучение (II и III фазы) новые ГПД — оритавагин, далбовагин, соединение ТД-6424 с более высокой активностью в отношении грамположительных кокков, в том числе устойчивых к ранее применявшимся ГПД [58, 60]; представляют интерес новые соединения с активностью в отношении ретровирусов [58, 63].

Оксазолидиноны. Интерес к производным ОЗД (изучаются с конца 80-х гг.) определяется их активностью в отношении грамположительных аэробных и анаэробных бактерий главным образом в отношении штаммов, резистентных к метициллину/оксациллину, пенициллину, ванкомицину. Механизм действия ОЗД связан с избирательным ингибированием в бактериальной клетке белкового синтеза на ранних стадиях (на уровне рибосом). Для медицинского применения в этом ряду соединений в 2000 г., исходя из данных по антибактериальной активности и токсикологических характеристик, предложен препарат линезолид, который действует бактериостатически на стафилококки и энтерококки и оказывает бактерицидное действие на стрептококки и анаэробы [64-66]. Линезолид активен в отношении MRSA, устойчивых к ванкомицину энтерококков и к пенициллину стрептококков. Линезолид рассматривается как важный препарат резерва для лечения тяжелых инфекций, вызванных полирезистентными штаммами грамположительных бактерий [4]. Имеются пероральная и инъекционная формы препарата.

Эффективность линезолида оценена при лечении тяжелых осложненных, глубоких, бактериологически подтвержденных инфекций мягких тканей (обширные глубокие абсцессы и целлюлиты, инфицированные язвы, ожоги большой площади, рожистое воспаление, раневая инфекция). Проведено многоцентровое рандомизированное исследование с двойным слепым контролем, в сравнении с активностью оксациллина/диклоксациллина (819 больных). Линезолид у 400 больных применяли по 600 мг каждые 12 ч внутривенно, при улучшении состояния в той же дозировке — перорально; анализ эффективности проведен у 298 больных. В контрольной группе 419 больных получали внутривенно оксациллин по 2 г каждые 6 ч, затем перорально диклоксациллин по 500 мг каждые 6 ч; эффективность оценивалась у 302 пациентов. Клиническое излечение достигнуто в 88,6 и 85,8% случаев, элиминация возбудителя — в 88,1 и 86,1% соответственно. После однократной дозы каждого из препаратов в первый

день лечения клиническая эффективность составила 69,8% для группы линезолида ($n = 400$) и 64,9% в контрольной группе ($n = 419$). Линезолид и оксациллин/доклоксациллин были сопоставимы по эффективности [67]. Показана эффективность линезолида в схеме ступенчатой терапии при лечении тяжелого остеомиелита позвоночника при инфекции, вызванной метициллин-резистентным стафилококком и ванкомицин-резистентным энтерококком. Проведено длительное, в течение 6 мес, лечение по схеме ступенчатой терапии в стандартных суточных дозах [68]. При сравнении эффективности линезолида и ванкомицина в открытом рандомизированном исследовании при инфекциях кожи и мягких тканей, вызванных MRSA, показана равная эффективность линезолида и ванкомицина [69]. Подробные данные по характеристике свойств и терапевтической эффективности линезолида приводятся в обзорах [64, 65]. Подчеркиваются хорошая переносимость препарата, оптимальный фармакокинетический профиль, удобство применения по схемам ступенчатой терапии, преимущество в сравнении с ванкомицином, активность в отношении проблемных полирезистентных грамположительных бактерий, возбудителей гнойной инфекции.

Стрептограммины рассматриваются как возможные новые альтернативные средства терапии осложненных госпитальных инфекций кожи и мягких тканей [4]. Представлены комбинированным препаратом из двух стрептограмминов хинупристина/далфопристина. Хинупристин и дальфопристин последовательно подавляют раннюю и позднюю стадии синтеза белка в бактериальной клетке, что обеспечивает синергидный эффект сочетания. Комбинированный препарат активен в отношении грамположительных бактерий, в том числе полирезистентных штаммов, включая MRSA и *E. faecium*, устойчивый к ванкомицину. При сравнении эффективности хинупристина/дальфопристина с эффективностью оксациллина, цефазолина, ванкомицина или сочетания ванкомицина с оксациллином (893 больных) клинический эффект составил 68,2% для СТГ и 70,7% для группы сравнения; однако элиминация патогена отмечена в 66,6 и 77,7% соответственно. Меньшая активность СТГ по данным бактериологии была связана с меньшей частотой элиминации MRSA [70]. Необходимы дальнейшие клинические наблюдения для оценки значения стрептограмминов в химиотерапии тяжелых бактериальных инфекций. Ведутся поиски новых препаратов в группе СТГ.

Заключение. Представленные материалы не исчерпывают всех вопросов, необходимых для оценки новых антибактериальных препаратов в терапии тяжелых инфекций, вызванных условно-патогенными бактериями, в том числе вопросы переносимости, частоты и характера нежелательных реакций. В целом (при строгом соблюдении дозировок) представленные препараты характеризуются хорошей переносимостью. Их эффективность и «длительность жизни» будут успешны-

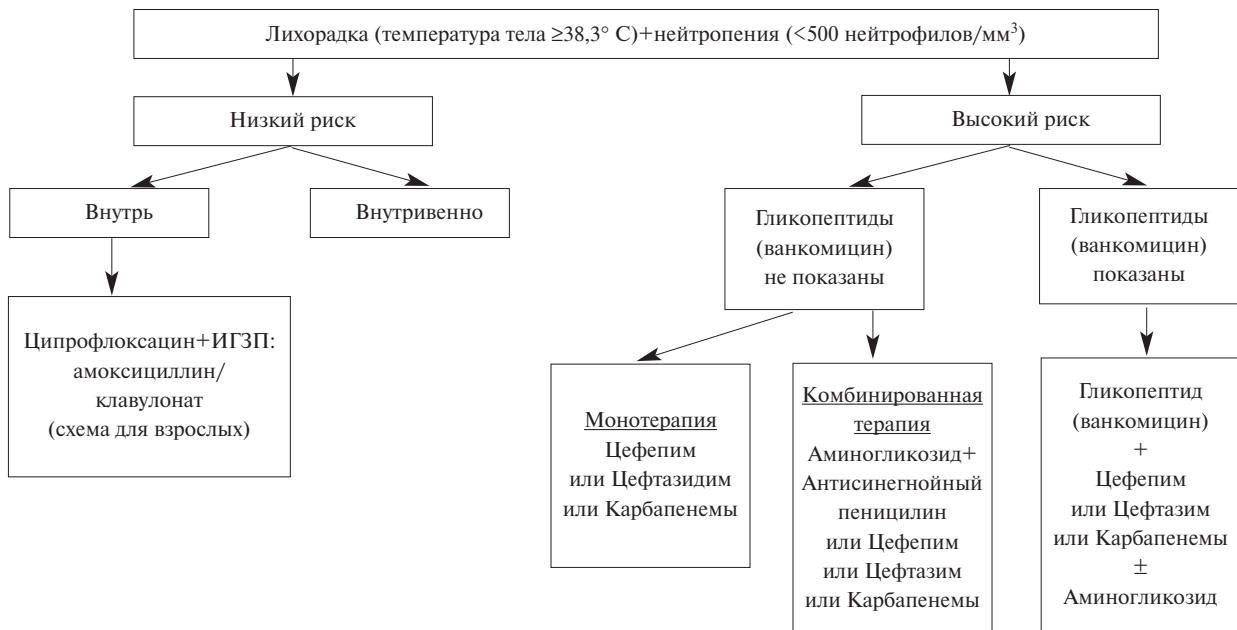
ми при условии исключения необоснованно широкого использования в медицинской практике. Даже для высокоактивных карбапенемов нельзя исключить полностью развитие к ним лекарственной резистентности у чувствительных микроорганизмов. Опыт широкого применения ФХ показывает значительный риск развития резистентности у клинических штаммов бактерий к этим препаратам. Тяжелые формы гнойной инфекции (локальные и генерализованные) — одно из основных показаний к назначению нового препарата, особенно эффективного в монотерапии с высокой бактерицидной активностью. С учетом фармакоэкономики применение такого препарата имеет преимущество в сравнении с эффективными схемами комбинированной терапии ранее известными активными антибактериальными средствами.

При использовании новых препаратов два вопроса требуют специального изучения и клинических наблюдений. При тяжелых инфекционных процессах у некоторых препаратов возможно изменение фармакокинетических параметров (снижение биодоступности и величины показателя AUC/MIC). Возникает необходимость корректировки доз в сторону повышения и более пристального контроля за переносимостью. С этой точки зрения заслуживают внимания данные по изменению фармакокинетических параметров некоторых ФХ при ожоговой инфекции, потребовавших повышения рекомендуемых суточных доз [71]. Особенности фармакокинетики антимикробных препаратов в условиях инфицированного организма, особенно при тяжелых инфекционных процессах, мало изучены и представляют практический интерес. Не менее важно изучение совместимости нового препарата как с антимикробными, так и с фармакологическими средствами других химических групп в комбинированной терапии, которая, как правило, имеет место при лечении тяжелых инфекций.

Препараты группы аминогликозидов занимают важное место в терапии тяжелых бактериальных заболеваний, обычно в комбинированных схемах. Новые препараты этой группы были предложены более 20 лет назад и достаточно хорошо изучены. Вместе с тем, в проблеме рациональной терапии тяжелых инфекций за последние годы большое значение имеют разработка схем и клинические доказательства эффективности одноразового в сутки введения суточной дозы аминогликозидов, что, не снижая эффективности, уменьшает риск нежелательных реакций [72].

В крайне важной группе макролидов за последние 15 лет разработаны высокоактивные препараты, необходимые, в соответствии со спектром действия и особенностями фармакокинетики, для лечения большой группы бактериальных заболеваний [73]. Инъекционные формы некоторых макролидов могут иметь значение в терапии тяжелых форм инфекций дыхательных путей (например, тяжелая внебольничная пневмония), однако следует учитывать, что макролиды не ак-

Алгоритм выбора стартовой эмпирической антимикробной терапии у пациентов с нейтропенией (по материалам практических рекомендаций [35, 36])



тивны в отношении грамотрицательных бактерий. Эту группу препаратов обычно рассматривают как альтернативную при аллергии на бета-лактамы. При тяжелых инфекциях в этом случае обосновано применение ФХ, при показаниях — в сочетании с антианаэробными препаратами; при тяжелых генерализованных инфекциях стафилококковой или энтерококковой этиологии назначают ГПД, ОЗД или СТГ. При тяжелых внебольничных инфекциях кожи и мягких тканей, часто вызванных грамположительной флорой, с учетом механизмов развития устойчивости кокковой флоры к макролидам, линкозаминам (клиндамицин) или стрептограминам, для эмпирической терапии считают наиболее обоснованным применение клиндамицина [4].

В монографии «Инфекции в интенсивной терапии» приводятся подробно рекомендуемые схемы примене-

ния антибактериальных препаратов — новых и известных ранее — при тяжелых инфекциях различной этиологии и локализации [74]; в качестве примера алгоритм стартовой эмпирической антибактериальной терапии у пациентов с нейтропенией [35, 36] приведен на рисунке.

В терапии тяжелой гнойной инфекции важное место занимает местное применение антибактериальных препаратов. Для местной антибактериальной терапии, кроме растворов, рекомендуются новые лекарственные формы антимикробных препаратов на полиэтиленоксидной основе (мази, в том числе комбинированные), пенообразующие аэрозоли и новые раневые покрытия [3]. Вопрос о препаратах для местного лечения тяжелых гнойных процессов кожи, мягких тканей, костей (остеомиелит), суставов заслуживает специальной публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- Белобородов В.Б. Актуальные вопросы диагностики и лечения сепсиса. — Consilium Medicum, 2001; Экстра-выпуск: 3-7.
- Исаков Ю.Ф., Белобородова Н.В. Сепсис у детей. М.: Издатель Мокеев, 2001. — С. 369.
- Блатун Л.А. Современные возможности антимикробной терапии раневых инфекций мягких тканей и остеомиелита // Антибиотики и химиотерапия, 2002; 47 (9): 31-35.
- Fung H.B., Chang J.Y., Kuczynski S. A practical guide to the treatment of complicated skin and soft tissue infections // Drugs, 2003; 63 (14): 1459-1480.
- Раны и раневая инфекция / Ред. М.И. Кузин, Б.М. Костюченко. М.: Медицина, 1981. — С. 688.
- Гостищев В.К., Сажин В.П., Авдоденко А.Л. Перитонит. М.: Медицина, 1992. — С. 224.
- Ермохин И.А., Гельфанд Б.Р., Шляпников С.А. Хирургические инфекции: Руководство. СПб.: Питер, 2003, с. 864.
- Ефименко Н.А., Гучев И.А., Сидоренко С.В. Инфекции в хирургии // Фармакотерапия и профилактика. Смоленск, 2004, с. 296.
- Drlica K. Mechanisms of fluoroquinolone action and resistance // First International Moxifloxacin Symposium Berlin, 1999. Ed. Mandell L. Berlin: Springer, 2000, S. 75-83.
- Березняков И.Г. Карбапенемы: мифы и действительность // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2003; 5 (2): 126-143.
- Яковлев В.П., Белобородов В.Б. Эртапенем — новый бета-лактаменный антибиотик из группы карбапенемов // Инфекции и антимикробная терапия, 2003; 5 (2): 40-48.
- Яковлев С.В., Яковлев В.П., Деревянко И.И. и др. Многоцентровое открытое рандомизированное исследование меропенема в сравнении с комбинацией цефтазидима и амикацина при тяжелых госпитальных инфекциях // Антибиотики и химиотерапия, 1998; 43 (1):15-23.
- Клясова Г.Я., Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. и др. Применение меропенема у больных с нейтропенией // Антибиотики и химиотерапия, 1998; 43 (1): 28-31.

14. Самойленко В.А., Амелина Е.Л., Чучалин А.Г. Эффективность применения нового карбапенемного антибиотика - меропенема у взрослых больных с муковисцидозом. — Там же: 24-27.
15. Яцык Г.В. Использование меропенема в лечении тяжелых инфекций у новорожденных детей. — Там же: 32-33.
16. Nichols R.L., Smith J.W., Gecker R.W. et al. Meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of hospitalized patients with skin and soft tissue infections // *South Med. J.*, 1995; Apr., 88: 397-404.
17. Brismar B., Malmberg A.S., Tunevall G. et al. Meropenem versus imipenem cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. Report from a Swedish Study group // *J. Antimicrob. Chemotherapy*, 1995; 35: 139-148.
18. Graham D.R., Lucasati C., Malafaia O. et al. Ertapenem once daily versus piperacillin/tazobactam 4 times per day for treatment of complicated skin and skin structure infections in adults: results of a prospective randomized double-blind study // *Clin. Infect. Dis.*, 2002; Jun., 34: 1400-1468.
19. Solomkin J.S., Yellin A.E., Roistein O.E. et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections // *Ann. Surg.*, 2003; 237: 235-245.
20. Яковлев В.П., Румянцева Т.А., Яковлев С.В. Тазоцин. Пиперацillin+Тазобактам. - Lederle Wyeth-Ayerst, М.: Ньюдиамед-АО, 1995, с. 113.
21. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Комбинированные антибактериальные препараты. Ампициллин+сульбактам (Уназин). Цефоперазон+сульбактам (Сультеразон). - Pfizer, М., 1997; с. 162.
22. Bryson H.M., Brogden R.N. Piperacillin/tazobactam. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*, 1994; 47: 506-535.
23. Charbonneau P. Review of piperacillin/tazobactam in the treatment of bacteremic infections and summary of clinical efficacy // *Intensive Care Med.*, 1994; 20, Suppl. 3: 43-48.
24. Gorbach S.L. Piperacillin/tazobactam in the treatment of polymicrobial infection. - *Ibid.*, 27-34.
25. Vestweber K.J., Grundel E., Ebert J., Kujath P. Intraabdominal infections and the efficacy of piperacillin/tazobactam // *Complications in Surgery*, 1993; 12, Suppl. A, 33-42.
26. File T.M., Tan J.S. Treatment of necrotizing soft tissue infections. — *Ibid.*, 43-49.
27. Tassler H., Cullman W., Elhardt D. Therapy of soft tissue infections with piperacillin/tazobactam. *J. Antimicrob. Chemother.*, 1993; Jan. 31, Suppl. A, 105-112.
28. Tan J.S., Wishnow R.M., Talian D.F. et al. Treatment of hospitalized patients with complicated skin and skin-structure infections: double-blind randomized multicenter study of piperacillin-tazobactam versus ticarcillin-clavulonate. — *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993; Aug. 37: 1580-1586.
29. Grayson M.L., Gibbons G.W., Habershaw G.M. et al. Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients // *Clin. Infect. Dis.*, 1994; May 18: 683-693.
30. Talian D.A., Summaneu P.H., Fingold S.M. Ampicillin/sulbactam and cefoxitin in the treatment of cutaneous and other soft-tissue abscesses in patients with or without histories of injection drug abuse. — *Ibid.*, 2000; Aug. 31: 464-471.
31. Hancock R.E.W., Bellido F. Factors involved in the enhanced efficacy against gram-negative bacteria of fourth generation cephalosporins // *J. Antimicrob. Chemother.*, 1992; 29, Suppl. A: 1-6.
32. Bergogne-Berezin E. Activite antibacterienne du cefpirome — relations structure-activite // *La Lettre de l'infectol., microbiol., clin.*, 1994; Suppl.: 36-38.
33. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Цефпиром (Кейтен) антибиотик группы цефалоспоринов четвертого поколения. М.: Фармус, 1997, с. 112.
34. Barradell L.B., Bryson H.M. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs*, 1994; 47: 471-505.
35. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P. et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer // *Clin. Infect. Dis.*, 2002; 34: 730-751.
36. Клясова Г.А. Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций у пациентов с нейтропенией // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*, 2003; 5 (1): 47-73.
37. Яковлев В.П. Применение цефепима для лечения больных с тяжелыми госпитальными инфекциями // *Антибиотики и химиотерапия*, 1999; 44 (11): 37-44.
38. Biron P., Fuhrman C., Cure H. et al. Cefepim versus imipenem/cilastatin as the empirical monotherapy of 400 febrile episodes in patients with short term neutropenia // *J. Antimicrob. Chemother.*, 1998; 42: 511-518.
39. Гельфанд Е.Б., Белоцерковский Б.З., Алексеева Е.А. и др. Эффективность цефепима (максипим®) в лечении абдоминального сепсиса у хирургических больных // *Антибиотики и химиотерапия*, 1999; 44 (11): 17-22.
40. Птушкин В.В., Миненко С.В., Дмитриева Н.В., Соколова Е.Н. Цефепим при лечении инфекции у больных с нейтропенией. — Там же, с. 31-33.
41. Шляпников С.А., Рыбник Ф.К. Роль цефалоспоринов 4-го поколения цефепима в лечении больных с хирургическим сепсисом. — Там же, с. 34-36.
42. The Quinolones. — 2nd ed. Ed. Andriole V.T., Acad. Press, London-New-York, 1998; p. 441.
43. Wilson A.P.R., Gruneberg R.N. Ciprofloxacin 10 years of clinical experience. — Oxford, Maxim Medical, 1997, p. 275.
44. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. М.: Логата, 1998, с. 352.
45. Goldstein A.J.C., Citron D.M., Merriam C.V. et al. Activity of gatifloxacin compared to those of five other quinolones versus aerobic and anaerobic isolates from skin and soft tissue samples of human and animal bite wound infections // *Antimicrob., Agents Chemother.*, 1999; Jun. 43: 1475-1479.
46. First International Moxifloxacin Symposium // Ed. Mandell L., Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 2000; p. 190.
47. Яковлев В.П., Падейская Е.Н., Яковлев С.В. Ципрофлоксацин в клинической практике. М.: Информэлектрон, 2000, с. 272.
48. Яковлев В.П., Яковлев С.В. Моксифлоксацин — новый антимикробный препарат группы фторхинолонов. М.: Информэлектрон, 2002, с. 160.
49. Reed R.C., Morrissey I., Ambler J.E. Respiratory tract infections and fluoroquinolones. London: Science Press, 2000, p. 60.
50. Siami G., Christou N., Eiseman L. et al. Clinafloxacin versus piperacillin/tazobactam in the treatment of patients with severe skin and soft tissue infections // *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001, Feb., 45: 521-531.
51. Падейская Е.Н. Левофлоксацин (Таваник) — новый препарат группы фторхинолонов для лечения инфекционных заболеваний с широкими показаниями к применению // *Качественная клиническая практика*, 2002; 2: 80-95.
52. Bertino J., Fish D. The safety profile of the fluoroquinolones // *Clin. Therap.*, 2000; 22 (7): 796-817.
53. Aujard Y., Gendrel D. Les quinolones en pediatrie. Paris: Flammarion, 1994, p. 124.
54. Белобородова Н.В., Падейская Е.Н., Бирюков А.В. и др. Применение ципрофлоксацина у детей при лечении тяжелых инфекций. М.: Универсум Паблишинг, с. 79.
55. Постникова С.С. Сравнительная эффективность и безопасность монофторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин) в проблеме лечения и профилактики жизнеугрожающих инфекций у детей, больных муковисцидозом и апластической анемией: Дисс. ... докт. мед. наук. М., 2003, с. 194.
56. Семькин С.Ю. Эффективность и безопасность применения ципрофлоксацина при лечении обострений бронхолегочного процесса у детей с муковисцидозом: Дисс. ... канд. мед. наук. М., 2002, с. 140.
57. Mandell L.A., Peterson L.R., Wise R. et al. The battle against emerging antibiotic resistance: should fluoroquinolones be used to treat children? // *Clin. Infect. Dis.*, 2002; 35: 721-727.
58. Preobrazhenskaya M.N., Olsufyeva E.N. Patents on glycopeptides of the vancomycin family and their derivatives as antimicrobials: January 1999-June 2003 — *Expert Opin. Ther. Patents*, 2004; 14 (2): 141-173.
59. Campoli-Richards D.M., Brogden R.N., Faulds D. Teicoplanin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*, 1990; 40: 449-486.
60. Endie L., Kelley I.M., Smith K. et al. Antistaphylococcal activity of dalbavancin compared to those of six other agents. — 43 ICAAC, Chicago, Illinois, USA, 2003; Abstracts CL.1631: p.89.
61. Фомина И.П. Проблема антибиотикотерапии тяжелых инфекций, вызываемых полирезистентными грамположительными микроорганизмами. Тейкопланин (Таргоцид): сравнительная оценка антимикробной активности, клиническое значение // *Антибиотики и химиотерапия*, 1999; 44 (8): 18- 22.
62. Белобородова Н.В. Гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин) — место в антибактериальной терапии пациентов группы высокого риска // *Анестезиология и реаниматология*, 1998; 4: 23-27.
63. Balzarini J., Pannecouque C., Declercq E. et al. Antiretroviral activity of semisynthetic derivatives of glycopeptide antibiotics // *J. Med. Chem.*, 2003; 46 (13): 2755-2764.
64. Блатун Л.А. Линезолид (Зивокс) — новый представитель группы антибактериальных препаратов в лечении инфекций, вызываемых множественноустойчивыми грамположительными микроорганизмами // *Антибиотики и химиотерапия*, 2002; 47 (2): 38-46.
65. Ефременкова О.В., Белоусов Ю.Б. Линезолид — первый препарат нового класса антибактериальных средств оксазолидинонов // *Качественная клиническая практика*, 2002; 2: 2-11.
66. Fung H.B., Kirschbaum H.L., Ojofeitan B.O. Linezolid: an oxazolidinone antimicrobial agent // *Clin. Ther.*, 2001; Mai, 23: 356-391.
67. Stevens D.L., Smith L.G., Bruss J.B. et al. Randomized comparison of linezolid versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. — *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2000; Dec., 44: 3408-3413.
68. Melzer M., Goldsmith D., Grandsden W. Successful treatment of vertebral osteomyelitis with linezolid in patients receiving hemodialysis and persistent methicillin-resistant S.aureus and vancomycin-resistant Enterococcus bacteremias. — *Clin. Infect. Dis.*, 2000; 301: 208-209.
69. Stevens D.L., Herr D., Lampiris H. et al. Linezolid versus vancomycin for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections // *Clin. Infect. Dis.*, 2002; Jun. 34: 1481-1490.
70. Nichols R.L., Graham D.R., Barriere S.L. et al. Treatment of hospitalized patients with complicated gram-positive skin and skin structure infections: two randomised multicentre studies of quinupristin/dalfopristin versus cefazolin oxacillin or vancomycin // *J. Antimicrob. Chemother.*, 1999; Aug., 44: 263-273.
71. Изотова Г.Н. Фармакокинетика некоторых фторхинолонов у больных с термическими поражениями: Дисс. ... канд. биол. наук. М., 2000, с. 100.
72. Фомина И.П. Современные аминогликозиды. Значение в инфекционной патологии, особенности действия // *Русск. мед. журн.*, 1997; 5 (21), с. 1382-1391.
73. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. Смоленск: Русич, 1998, с. 302.
74. Сидоренко С.В., Яковлев С.В. Инфекции в интенсивной терапии. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Бионика, 2003, с. 208.