

# Зетамакс ретард — новая эффективная и безопасная форма азитромицина для однократного приема

М. А. Мухина, Ю. Б. Белоусов

Кафедра клинической фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакокинетики ФУВ ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава, г. Москва

*Среди лекарственных веществ антибиотики остаются уникальными как группа препаратов, объединенная избирательным токсическим эффектом в отношении бактерий, свойством легко воспроизводимым in vitro. Минимальная подавляющая концентрация (МПК), определяемая как основной микробиологический лабораторный показатель, отражает присущую препарату потенциальную активность. Хотя активность препарата может быть усилена интактной иммунной системой хозяина, МПК дает представление о необходимой концентрации препарата в месте локализации инфекции, что способствует усилению клинического эффекта [1].*

*Большинство инфекций возникает в тканях, а не в системе кровообращения. Бактерии вторгаются в интерстициум и размножаются, вызывая локальные деструкции и стимулируя цитокинные реакции, с которыми связаны системные проявления и симптомы инфекции. Размножение бактерий также стимулирует продвижение нейтрофилов и макрофагов, которые сопротивляются микробной инвазии, в место локализации инфекции [2]. Именно в такой клинической ситуации наиболее часто вводятся антибиотики.*

*Выбор антибиотика для конкретного пациента определен не только уровнем чувствительности патогенов, а при выборе режима его введения необходим комплексный подход, который определен несколькими факторами: структура препарата, биодоступность, проникновение в ткани, свободная концентрация препарата, связанная со средней бактериоподавляющей концентрацией, период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) и др.*

## Общая характеристика азитромицина

Азитромицин, азалидный антибиотик, успешно используется для лечения инфекций различной локализации, и его эффективность сопоставима с эффектом других антимикробных препаратов [3-8].

Спектр действия азитромицина охватывает грамположительные, грамотрицательные и атипичные возбудители, включая основные респираторные патогены, а по действию на гемофильную палочку азитромицин превосходит все другие макролиды [9-11] (табл. 1).

Как и все макролиды азитромицин хорошо проникает в большинство органов и тканей, где присутствует в концентрациях более высоких, чем в крови, а при наличии воспаления способен поступать в ткани еще более интенсивно, поскольку накапливается в иммунокомпетентных клетках, модулируя их функции.

Азитромицин обладает оптимальными фармакокинетическими свойствами и, в частности, хорошей биодоступностью при приеме внутрь. Препарат создает высокие тканевые и внутриклеточные концентрации, превышающие сывороточные и длительное время

сохраняющиеся на терапевтическом уровне даже после отмены препарата. Длительный период полувыведения и особенности фармакодинамики позволяют назначать азитромицин 1 раз в сутки, что обеспечивает высокий комплаенс, выраженный постантибиотический эффект и возможность использования коротких курсов лечения.

Как указывалось ранее, азитромицин создает высокие концентрации в эпителиальных клетках, фибробластах и макрофагах [12]. Препарат способен концентрироваться также в нейтрофилах и моноцитах, что способствует увеличению поступления препарата к местам локализации инфекции [13,14]. В моделях *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано, что азитромицин захватывается фагоцитами (полиморфно-ядерными нейтрофилами и макрофагами), транспортируется и высвобождается в местах локализации инфекции. Азитромицин, принятый в дозе 500 мг перорально, создает концентрацию в альвеолярных макрофагах и бронхиальном секрете, превышающую МПК для основных респираторных патогенов, более чем на четверо суток [15-17].

Спектр активности азитромицина *in vitro*

Таблица 1

| Штамм                                                  | МПК <sub>50</sub> |
|--------------------------------------------------------|-------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> метициллиночувствительный | 0,12              |
| <i>S. aureus</i> метициллинорезистентный               | >128              |
| <i>S. epidermidis</i>                                  | 16                |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>                          | 0,12              |
| <i>S. pneumoniae</i>                                   | 0,06              |
| <i>S. agalactiae</i>                                   | 0,12              |
| <i>Streptococcus</i> spp.                              | 0,06              |
| <i>Enterococcus</i> spp.                               | 2                 |
| <i>Corinebacterium</i> spp.                            | 16                |
| <i>Listeria monocytogenes</i>                          | 1                 |
| <i>Branchamella catarrhalis</i>                        | 0,03              |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                           | 0,03              |
| <i>Campilobacter jejuni</i>                            | 0,06              |
| <i>Legionella pneumophilla</i>                         | 0,5               |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                          | 8                 |
| <i>Bacteroides fragilis</i>                            | 2                 |
| <i>Clostridium perfringens</i>                         | 0,25              |
| <i>Propionibacterium acne</i>                          | <0,04             |
| <i>Chlamydomphila pneumoniae</i>                       | 0,06              |
| <i>C. trachomatis</i>                                  | 0,125             |
| <i>C. psittaci</i>                                     | 0,02              |
| <i>Micobacterium hominis</i>                           | 2-16              |
| <i>Micobacterium pneumoniae</i>                        | <0,01             |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i>                          | 1                 |

Азитромицин почти на 100 % выводится с желчью, способен проникать в молоко при лактации и относится к группе неокисляемых цитохромом Р-450 макролидов, поэтому фактически не влияет на метаболизм других лекарств, в частности теофиллина.

Азитромицин является малотоксичным препаратом. Наиболее частые побочные эффекты, связанные с использованием препарата, невыраженные транзиторные диспепсические явления. Как и другие макролиды, азитромицин не обладает перекрестными аллергическими реакциями с беталактами, поэтому часто является безопасной альтернативой в случае непереносимости последних.

Наряду с другими макролидами азитромицин широко используется для лечения инфекций ротовой полости, острого среднего отита, острого синусита и тонзиллофарингита, внебольничной инфекции нижних дыхательных путей, урогенитальных инфекций, инфекций кожи и мягких тканей, легионеллеза и т. д.

Доказана эффективность монотерапии азитромицином при лечении внебольничной пневмонии, сопоставимая с другими «новыми» макролидами, беталактами и «респираторными» фторхинолонами. В этой связи азитромицин занимает заслуженное место в современных руководствах и рекомендациях по лечению внебольничной инфекции нижних дыхательных путей [18-20].

В настоящее время имеются многочисленные доказательства благоприятного эффекта монотерапии азитромицином или комбинированной терапии азитромицином с беталактами при лечении внебольничной инфекции дыхательных путей в виде уменьшения про-

должительности госпитализации, снижения летальности и уменьшения прямых затрат на проведение антибиотикотерапии. Это можно объяснить не только антибактериальным действием, но и доказанным иммуномодулирующим, муколитическим, бронхолатирующим и противовоспалительным эффектами макролидов, что используется при лечении хронических легочных инфекций [9, 10, 21].

#### Обоснование использования однократной нагрузочной дозы азитромицина

Хотя азитромицин относится к группе макролидов благодаря сходству антибактериального спектра и способов развития бактериальной резистентности, но имеет некоторые отличия в виде целого ряда фармакокинетических особенностей, что дало толчок к попытке разработать новые потенциально более эффективные режимы введения препарата. Высокая клиническая эффективность азитромицина в совокупности с длительным периодом полувыведения и уникальными внутрилекарственными фармакокинетическими особенностями, сделали этот препарат лучшим кандидатом для попытки использования в однократной «нагрузочной» дозе [22].

Препарат имеет длительный период полувыведения (>50 ч), который обеспечивает эффективность короткого курса лечения (1-3 дня). При первых попытках использования препарата у детей специалисты минимально учитывали его фармакокинетические свойства. Так рекомендовались различные дозы для лечения стрептококковых фарингитов и острых средних отитов (ОСО) в педиатрии, в частности, производителем была рекомендована доза 12,5 мг/кг ежедневно в течение 10 дней, что основывалось на режимах перорального введения пенициллина и цефалоспоринов в рутинной практике. В США для лечения ОСО рекомендовалась доза 10 мг/кг в первый день и в последующих — по 5 мг/кг — в течение 4-х дней, что было вполне оправдано, поскольку 5-и дневный курс лечения обеспечивал терапевтическую концентрацию препарата на 10 дней. Последние изменения в плане рекомендуемой дозы азитромицина для лечения ОСО у детей (10 мг/кг за 3 дня или 30 мг/кг однократно) способствовали оптимизации эффективности препарата, базировались на раннем переносе основного количества препарата в место инфекционного процесса, что было доказано в ряде проведенных клинических исследований [23-26]. Таким образом, азитромицин, обладающий активностью в отношении основных возбудителей острого среднего отита и других респираторных возбудителей, а также оптимальным фармакокинетическим профилем [35-39] не так давно был одобрен FDA для использования в однократной дозе 30 мг/кг у детей с неосложненным острым средним отитом. Рекомендации были основаны на результатах 3-х клинических исследований, которые показали безопас-

ность и хороший клинический эффект данного режима лечения, сопоставимый с другими антибиотиками, использующимися при данной нозологии [23, 40, 41]. Высокий клинический успех данного способа введения дал основание более глубоко изучить возможность дозирования азитромицина.

Новый состав азитромицина в микросферах (Зетамакс ретард, фирма Pfizer) изготовлен так, что создает возможность назначения однократно высокой пероральной дозы препарата, которая безопасна в использовании и хорошо переносится пациентами. Азитромицин встраивают в матрикс микросфер, а затем препарат медленно высвобождается путем диффузии через поры микросферы (рис. 1). Зетамакс ретард способен раньше доставлять больше препарата в очаг инфекции. После однократного введения максимальная концентрация в лейкоцитах значительно выше в период вероятного максимального содержания бактерий.

С целью сравнения однократного введения Зетамакса ретарда в дозе 2 г с азитромицином по 500 мг 1 раз в день в течение 3-х дней и азитромицином по 500 мг — в первый день, по 250 мг — во 2-5 дни проводилось определение основных фармакокинетических параметров перечисленных схем терапии (табл. 2).

Оказалось, что в первый день Зетамакс ретард обеспечивает в 3 раза более высокий уровень системного воздействия, чем азитромицин в виде 3-суточной схемы и 5-суточной схемы.  $C_{max}$  и суточная AUC после приема 2,0 г азитромицина в микросферах однократно в 2 и 3 раза выше, чем после принятия в течение 3-х или 5-и дней соответственно, общей дозы 1,5 г азитромицина в обычно высвобождающейся форме. Так называемая «нагрузочная» доза препарата максимизирует лекарственное воздействие, что способствует более быстрому уничтожению бактерий и благоприятно сказывается на течении заболевания. Кроме того, «нагрузочная» доза препарата увеличивает отношение  $AUC_{0-24}/MIC$ . Таким образом, фармакокинетические/фармакодинамические параметры являются предикторами высокой эффективности Зетамакса ретарда [27].

Эксперименты по моделированию инфекции на животных доказали эффективность однократной высокой дозы азитромицина в микросферах при инфекции нижних отделов респираторного тракта. Доклинические испытания подтвердили эффективность азитромицина в кумулятивной дозе, принятой однократно, при среднем отите, пневмонии, септицемии, а также показали более высокий уровень эрадикации возбудителей

Рис. 1

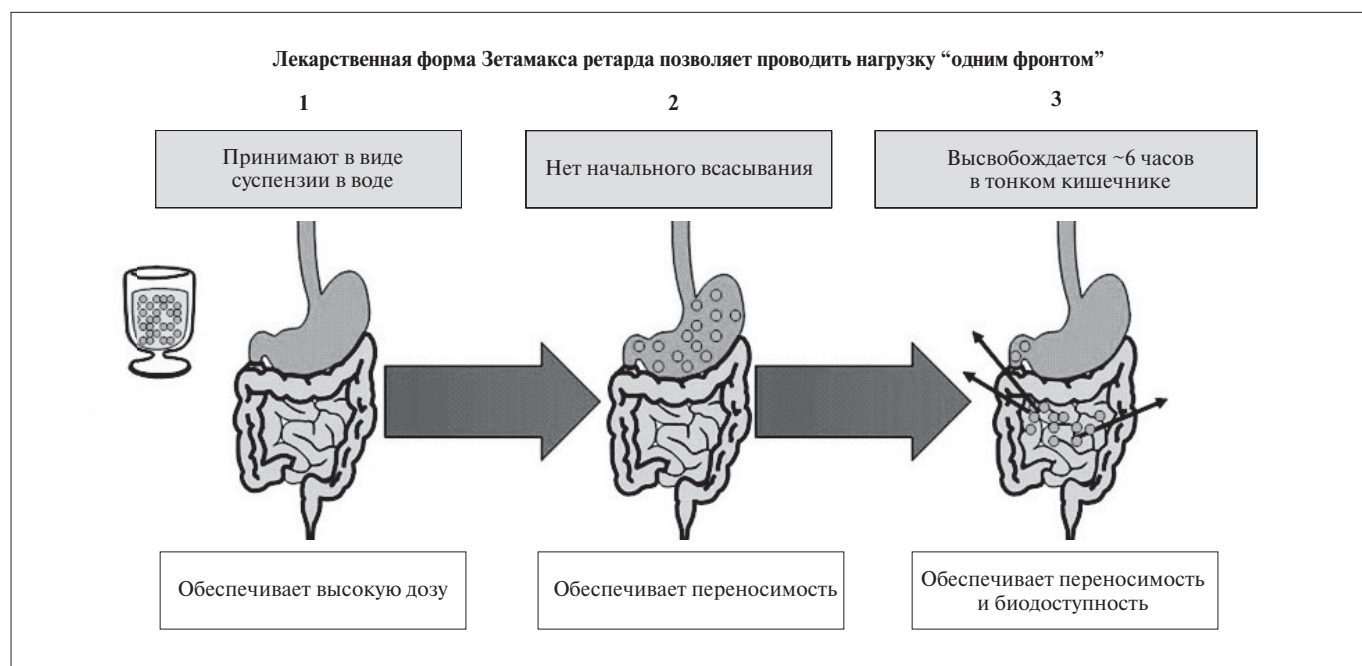


Таблица 2

**Основные фармакокинетические параметры азитромицина в разных режимах**

| Показатель фармакокинетики      | 1,5 г за 5 дней | 1,5 г за 3 дня | 2 г Зетамакса-ретарда |
|---------------------------------|-----------------|----------------|-----------------------|
| $AUC_{0-24}$ (мкг×час/мл) *     | 2,5±0,8         | 2,5±0,8        | 9,3±3,3               |
| $AUC_{0-\infty}$ (мкг×час/мл) * | 14,1±4,5***     | 16,9±7,3***    | 16,8±6,72**           |
| $C_{max}$ (мкг/мл) *            | 0,39±0,19       | 0,39±0,21      | 0,85±0,22             |
| $T_{max}$ (час) *               | 2,9±1,7         | 2,5±1,0        | 4,1±2,1               |

Примечание. \* — 1-й день; \*\* — 96 часов после введения первой дозы; \*\*\* — 288 часов после введения первой дозы.

Таблица 3

Международные исследования Зетамакса ретарда при обострении хронического бронхита (ОХБ), внебольничной пневмонии (ВП), остром бактериальном синусите (ОБС) и фарингите (Ф)

| Количество пациентов | Заболевание |     |     |     |     |
|----------------------|-------------|-----|-----|-----|-----|
|                      | ВП          | ВП  | ОХБ | ОБС | Ф   |
| Всего включено       | 501         | 427 | 551 | 541 | 598 |
| Получили лечение     | 499         | 423 | 542 | 538 | 594 |
| Северная Америка     | 281         | 182 | 203 | 180 | 342 |
| Европа               | 88          | 78  | 137 | 125 | 217 |
| Индия                | 63          | 90  | 99  | 73  | 35  |
| Латинская Америка    | 67          | 73  | 103 | 160 | —   |

и большую выживаемость, чем при принятии той же дозы в течение несколько дней [28, 29].

К настоящему времени проведен ряд клинических исследований с применением однократной дозы азитромицина в микросферах для лечения инфекции верхних и нижних дыхательных путей у взрослых (обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, острый бактериальный синусит, фарингит), который показал высокую клинико-бактериологическую эффективность, сопоставимую с другими препаратами, примененными стандартными курсом и дозе (левофлоксацин и кларитромицин) [30–34] (табл. 3).

Все исследования проводились в рамках III фазы испытаний, которые были рандомизированными, многоцентровыми, с двойным слепым и парным слепым контролем и были спланированы для сравнения безопасности и эффективности Зетамакса ретарда и современных рекомендуемых схем лечения. Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что:

- однократное применение Зетамакса ретарда столь же эффективно при обострении хронического бронхита, как 7-дневное применение левофлоксацина;
- однократное применение Зетамакса ретарда столь же эффективно при остром бактериальном синуси-

те, как 10-дневное применение левофлоксацина;

- однократное применение Зетамакса ретарда столь же эффективно при внебольничной пневмонии, как 7-дневное применение кларитромицина и 7-дневное применение левофлоксацина;
- однократное применение Зетамакса ретарда столь же эффективно при фарингите, как 3-дневное применение азитромицина.

Таким образом, Зетамакс ретард также клинически эффективен, как длительные курсы антибиотиков (рис. 2). В России для препарата зарегистрированы два показания — это лечение внебольничной пневмонии и острого бактериального синусита.

Данные клинические исследования также продемонстрировали благоприятный профиль переносимости Зетамакса ретарда. Чаше нежелательные явления, связанные с применением препарата, наблюдались со стороны желудочно-кишечного тракта и носили легкий характер, были непродолжительны и исчезали в течение нескольких дней (табл. 4).

В другом клиническом исследовании было достоверно продемонстрировано, что Зетамакс ретард переносится лучше, чем 2 г азитромицина в обычно высвобождающейся форме (табл. 5).

Основные фармакокинетические параметры азитромицина в разных режимах

Рис. 2

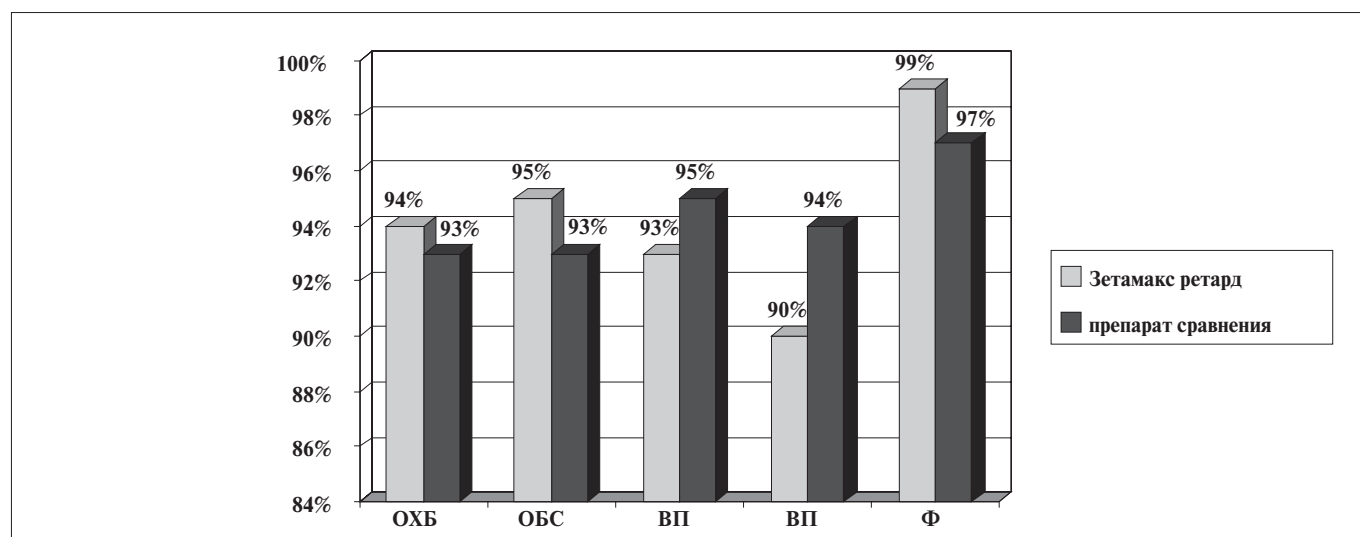




Таблица 4

Частота нежелательных клинических явлений при использовании  
Зетамакса ретарда

| Нежелательное явление | Частота, % |
|-----------------------|------------|
| Диарея                | 11,6       |
| Тошнота               | 3,9        |
| Боль в животе         | 2,7        |
| Головная боль         | 1,3        |
| Рвота                 | 1,1        |

Таблица 5

Сравнительная переносимость Зетамакса ретарда  
и азитромицина в дозе 2 г

| Побочный эффект      | Азитромицин 2 г<br>(n=108) | Зетамакс 2,0 г<br>(n=106) |
|----------------------|----------------------------|---------------------------|
| Все побочные эффекты | 88 (82)                    | 75 (71)                   |
| Тошнота              | 59 (55) *                  | 18 (17)                   |
| Рвота                | 28 (26) *                  | 4 (4)                     |
| Боль в животе        | 35 (32)                    | 40 (38)                   |
| Диарея               | 30 (28)                    | 25 (24)                   |

Примечание. \* —  $P < 0,0001$

### Комплаентность

В рамках проведенных клинических исследований все пациенты, получившие однократно Зетамакс ретард, были привержены к данной схеме лечения. В противоположность этому в группах сравнения около 5,0 % пациентов не соблюдали предписанный режим терапии в течение последующих дней лечения.

### Заключение

Разработка оптимальных подходов к рациональной антибактериальной терапии остается актуальной в связи с высоким медико-социальным значением респираторных инфекций различной локализации,

а также ростом числа штаммов, резистентных к наиболее часто используемым препаратам. Резистентность к антибиотикам среди бытовых респираторных инфекций в настоящее время является актуальной проблемой и часто провоцируется неправильным использованием (не тот препарат не тому больному), неправильной дозировкой препарата, а также низкой приверженностью пациента к лечению и незавершением полного курса терапии [42]. Плохая приверженность к лечению ассоциирована с недостаточным эффектом терапии, ухудшением состояния пациентов и способствует росту потребления ресурсов здравоохранения [43,44]. Повышение комплаентности может способствовать снижению частоты появления резистентных патогенов [45]. Правильное применение антибиотиков способствует сохранению активности существующих препаратов и продлевает их «жизнь». Современные рекомендации по системной антибиотикотерапии говорят о необходимости соблюдения дозы и завершения полного курса лечения, что не только способствует повышению эффективности терапии но и препятствует селекции резистентных возбудителей [46].

Таким образом, форма для однократного приема курсовой дозы антибиотика, такая как Зетамакс ретард, может максимизировать комплаентность пациента и эффективность терапии и минимизировать вероятность появления резистентных патогенов. Кроме того, высокая клинко-бактериологическая эффективность препарата Зетамакс ретард может способствовать уменьшению частоты использования «резервных» препаратов других групп, например «новых» фторхинолонов, что также способно сдерживать темпы развития устойчивости возбудителей к этим антибиотикам. Учитывая более редкое потребление азитромицина и более низкий уровень резистентности респираторных патогенов в России в сравнении, например с Европой, США и Канадой, в ближайшее время можно использовать препарат Зетамакс-ретард, как высокоэффективный и надежный.

### Литература

1. Abdel-Rahman S. M., Kearns G. L. The pharmacokinetic-pharmacodynamic interface: determinants of anti-infective drug action and efficacy in pediatrics. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler G. J., Kaplan S. C., eds. Textbook of pediatric infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 2965—2987;
2. Hunstad D. A., St. Jeme, J. W. III. Molecular determinants of microbial pathogenesis. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SC, eds. Textbook of pediatric infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2004:2—20;
3. Amsden G. W., Baird I. M., Simon S. et al. Efficacy and safety of azithromycin vs. levofloxacin in the outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Chest 2003; 123:772-777.
4. DeAbate C. A., Mathew C. P., Wamer J. H. et al. The safety and efficacy of short course (5-day) moxifloxacin vs. azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Respir Med. 2000; 94: 1029-1037.
5. Hoepelman I. M., Mollers M. J., van Schie M. H. et al. A short (3-day) course of azithromycin tablets versus a 10-day course of amoxicillin-clavulanic (Q 2005 Lippincott Williams & Wilkins acid (co-amoxiclav) in the treatment of adults with lower respiratory tract infections and effects on long-term outcome. Int J Antimicrob Agents. 1998;9:141-146.
6. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152: S78-S120.
7. Niedennan M. S., McCombs J. S., Unger A. N. et al. Treatment cost of acute exacerbations of chronic bronchitis. сип Ther. 1999;21:576-591.
8. Burrows B., Earle R. H. Course and prognosis of chronic obstructive lung disease: a prospective study of 200 patients. N Engl J Med 1969; 280: 397-404.
9. Белоусов Ю. Б., Шатунов С. М. Антибактериальная химиотерапия. 2001; М.: Ремедиум, 2001.
10. Лукьянов С. В. Макролиды в терапии инфекций дыхательной системы. Клиническая фармакология макролидов. Consilium medium 2004; 6: 2004.
11. Синоальников А. И., Гучев И. А. Макролиды: современная концепция применения. РМЖ 2003; 11; 2.
12. Rothennel C. D. Single-dose azithromycin for acute otitis media: a phannacokinetic/phannacodynamic rationale. Curr Ther Res 2003; 64: Suppl A: A4-A15;
13. Mandell G. L. Delivery of antibiotics by phagocytes. J Infect Dis. 1994; 19: 922-925.
14. Schentag J. J., Ballow C. H. Tissue-directed phannacokinetics. Ar J Med. 1991;91(suppl 3A):5S-IIS;
15. Mandell G. L. Delivery of antibiotics by phagocytes. J Infect Dis. 1994;19:922-925;
16. Schentag J. J., Ballow C. H. Tissue-directed phannacokinetics. Ar J Med. 1991;91(suppl 3A):5S-IIS;
17. Schentag J. J., Ballow C. H. Tissue-directed phannacokinetics. Ar J Med. 1991;91(suppl 3A):5S-IIS.

18. Mandell L. A., Bartlett J. G., Dowell S. F. et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. *CID* 2003; 37: 1405-33;
19. Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Яковлев С. В. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М.: 2003; 53.
20. Bartlett J. G., Dowell S. F., Mandell L. A. et al. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2000; 31:347-382.
21. Синопальников А. И. Новые горизонты применения макролидов при инфекциях дыхательных путей. (Материалы 14 конгресса ECCMID). *Российские медицинские вести* 2004; 2.
22. Baldwin D. R., Wise R., Andrews J. M. et al. Azithromycin concentrations at the sites of pulmonary infection. *Eur Respir J*. 1990; 3: 886-890.
23. Block S., Arrieta A., Seibel M., McLinn S., Eppes S., Murphy M. J. Single-dose (30 mg/kg) azithromycin compared with amoxicillin/clavulanate for the treatment of uncomplicated acute otitis media. *Curr Ther Res* 2003; 64: Suppl A: A30—42.
24. Dunne M. W., Khurana C., Mohs A. A. et al. Efficacy of single-dose azithromycin in treatment of acute otitis media in children after a baseline tympanocentesis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2663—5.
25. Dunne M. W., Latiolais T., Lewis B. et al. Randomized, double-blind study of the clinical efficacy of 3 days of azithromycin compared with co-amoxiclav for the treatment of acute otitis media. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 469—472.
26. Rothermel C. Single-dose azithromycin for acute otitis media: a pharmacokinetic/pharmacodynamic rationale. *Curr Ther Res* 2003; 64: Suppl A) A4—15.
27. Rapp R. P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral azithromycin: enhanced tissue activity and minimal drug interactions. *Ann Pharmacother*. 1998;32:785-793.
28. Girard D., Finegan S. M., Cimochofski C. R. et al. Accelerated dosing of azithromycin in preclinical infection models. Orlando, Fla: 102<sup>nd</sup> American Society for Microbiology General Meeting, Abstract #A-57.
29. Kamicker B. J. In rodent models, a single dose of azithromycin was more effective than dosing split over 3 or 5 days. Washington, DC: 44<sup>th</sup> ICAAC; October 30-November 2, 2004.
30. Dreihobl M. A. et al. *Chest*, 2005; 128: 2230-2237.
31. Kegel S. et al. ECCMID, 2005.
32. D'Ignazio J. et al. Antimicrob agent. *Chemother*. 2005;49:4035-41;
33. Lim W. S., van der Eerden M. M., Laing R. et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377—382.
34. Murray J. J. et al. *Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2005; 133: 194-201.
35. Rothermel C. D. Single-dose azithromycin for acute otitis media: a pharmacokinetic/pharmacodynamic rationale. *Curr Ther Res* 2003; 64: SupplA: A4—A15.
36. Girard A. D., Girard D., English A. R. et al. Pharmacokinetic and in vivo studies with azithromycin (CP-62,993), a new macrolide with a next end ed half-life and excellent tissue distribution. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987;32:1948—1954;
37. Thornberry C., Ogilvie P. T., Holley H. P. Jr., Sahm D. F. Survey of susceptibilities of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* isolates to 26 antimicrobial agents: a prospective US study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999; 43: 2612—2623.
38. Foulds G., Johnson R. B. Selection of dose regimens of azithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: SupplE: 39—50.
39. Pukander J., Rautanen M. Penetration of azithromycin into middle ear effusions in acute and secretory otitis media in children. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: SupplC: 53—61.
40. Arguedas A., Loaiza C., Perez A., Gutierrez A., Herrera M. L., Rothermel C. D. A pilot study of single-dose azithromycin versus 3-day azithromycin or single-dose ceftriaxone for uncomplicated acute otitis media in children. *Curr Ther Res* 2003; 64: Suppl A: A16 — A29.
41. Dunne M. W., Khurana C., Arguedas A. et al. Efficacy of single dose azithromycin in the treatment of acute otitis media in children receiving a baseline tympanocentesis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47:2663—2665;
42. File T. M. et al. *Chest* 2004;125:1888-901; Brunton S. et al. *Am J Manag Care* 2004; 10: 689-96.
43. Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 897-903.
44. Halpern M. T., Higashi M. K., Bakst A. W. et al. The economic impact of acute exacerbations of chronic bronchitis in the United States and Canada: a literature review. *J Manag Care Pharm* 2003; 9: 353-359.
45. Pichichero M. E. Short course antibiotic therapy for respiratory infections: a review of the evidence. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 929-937.
46. FDA. Labelling Requirements for Systemic Antibacterial Drug Products Intended for Human use. Available at: [http://www.fda.gov/oc/lopacoml\\_hottopiclanti\\_resist.html](http://www.fda.gov/oc/lopacoml_hottopiclanti_resist.html). Accessed June 28, 2004.

# Стратегия кризис-менеджмента клинических исследований

Д. Ю. Белоусов

Российское общество клинических исследователей, г. Москва

*В данной статье предлагается Вашему вниманию систематический план преодоления кризиса и стратегия кризис-менеджмента (Crisis Management) клинических исследований и пострегистрационного применения препаратов при возникновении серьёзных неблагоприятных лекарственных реакций (SAE). Важно заметить, что эта, во многом уникальная дисциплина (кризис-менеджмент), основана на утверждении, что все изменения, какие могут происходить с организацией, следует воспринимать как управляемый кризис. Однако Crisis Management — это и мощнейшее оружие в конкурентной борьбе, методы которого если порой сомнительны, то всегда совершенно законны. Для простоты иллюстрации лучше всего обратиться к голливудскому шедевр «Плутовство или хвост виляет собакой» режиссера Барри Левинсона. Вот одна цитата из фильма: «Почему собака виляет хвостом? Потому что она умнее, чем её хвост! Если бы хвост был умнее, тогда бы он вилял собакой!».*

*Будучи свободными от негатива априори по отношению к словам «кризис», «TGN1412», «Parexel» и названиям других фирм в статье даётся чёткая последовательность, этапность событий, где собственно кризис — точка перехода из одного состояния в другое (от хорошего к лучшему, от плохого к худшему или лучшему и т.п.). Кризис, к которому фармкомпания и контрактно-исследовательские организации (CRO) не всегда готовы, имеет пять основных составляющих: начало, развитие, усугубление, борьба и последствия.*

*Обычно, в фармкомпаниях и CRO в самом начале кризиса дело рассматривает либо медицинский директор, либо специалист по постмаркетинговым исследованиям безопасности препарата, либо менеджер по препаратам. Они же делают соответствующее заключение и, в случае необходимости, поднимают тревогу. После этого на многих уровнях организации должны быть приняты быстрые решения, не относящиеся к медицинской сфере. Различные представители высшего менеджмента организации, медицинские руководители, отдел связей с общественностью и ответственный фармацевт (в странах Европы — это «квалифицированное лицо») должны координировать свои действия для преодоления кризиса.*

*План преодоления кризиса, предложенный в этой статье, на первый взгляд, может показаться слишком подробным, но знание о возможных мерах противодействия кризису окажется полезным для предотвращения риска ущерба компании при её полной неподготовленности к кризису.*

Вначале разберем ситуацию на примере недавнего скандала, связанного с проведением в Англии испытания препарата TGN1412. Вот только некоторые шокирующие читателей заголовки статей, посвященных инциденту с TGN1412:

- Британские врачи сообщают об улучшении состояния жертв медицинского эксперимента
- Британцы, на которых испытывали немецкое лекарство, до сих пор в тяжелом состоянии
- Вылечить не отравив
- Добровольцы стали слонами
- Життя наше — копейка?
- Интервью выжившего студента
- Испытания нового препарата TGN1412, проведенные в лондонской больнице «Нортвик Парк», привели к трагическому исходу
- Лекарства убийцы
- Медицинские препараты: спасение или смерть?
- Новое лекарство изуродовало добровольцев
- Новое лекарство отправило людей
- Они пали с ног как костяшки домино...
- Подопытные британцы находятся при смерти
- Пострадавшие добровольцы срывали одежду и кричали
- Сделавшее испытателей инвалидами лекарство вызывало побочные эффекты у животных
- Состояние британцев, испытывавших новое лекарство, остается критическим
- Страшный эксперимент врачей оставил добровольцев инвалидами
- Трагедия по всем правилам
- Человеку-слону разнесло голову
- Шесть британцев попали в реанимацию после испытания лекарства компании Parexel
- Я доверил Parexel свою жизнь

К счастью, кризисные ситуации, подобные этому печальному событию, встречаются не часто. Именно из-за редкости серьезных кризисов фармакологические компании часто оказываются не готовыми к принятию мер по разрешению кризиса в кратчайшие сроки и с минимальными потерями.

**Кризис состоит из пяти основных этапов:**

- 1) начало,
- 2) развитие,
- 3) усугубление,
- 4) борьба,
- 5) последствия.

#### Начало кризиса

**Шестеро англичан, принимавших участие в клинических испытаниях нового лекарственного препарата, в тяжелом состоянии госпитализированы в отделение интенсивной терапии лондонской больницы**

«По данным врачей, госпитализированные страдают множественным поражением внутренних органов. Состояние двух больных оценивается как критическое, еще четверо находятся в стабильно тяжелом состоянии.

Все шестеро были наняты компанией Parexel для участия в первом этапе клинических испытаний лекарственного средства, предназначенного для борьбы с хроническими воспалительными процессами при таких заболеваниях как ревматоидный артрит и лейкемия. Заработок добровольцев составлял 150 фунтов в сутки.

Из восьми участников испытаний двое получали плацебо. Получавшие настоящий препарат почувствовали резкое ухудшение самочувствия через несколько часов после начала эксперимента.

По словам представителей Parexel, организаторы строго придерживались действующих стандартов и инструкций по проведению клинических испытаний. Проходивший испытания препарат был ранее успешно опробован на животных.»

**Вовлеченные стороны:**

- СМИ;
- компания Parexel;
- добровольцы;
- общественность;
- врачи;
- госпиталь.

#### Развитие кризиса

**Препарат TGN1412, испытывавшийся на добровольцах в Великобритании, имел генно-инженерное происхождение**

«В прошлый понедельник при проведении испытаний препарата TGN1412, который был создан немецкой компанией Boehringer Ingelheim для лечения артрита, лейкемии и множественного склероза, резко ухудшилось состояние шести добровольцев. Их коллеги, при-

нявшие «пустышку» (плацебо) говорили, что люди «сыпались как домино», у них отказывали органы.

Лишь на этой неделе трое из шести добровольцев были отключены от аппаратов, поддерживающих в них жизнь, и в их состоянии наблюдаются некоторые улучшения. Остальные пока находятся в крайне критическом положении.

До сих пор неясно, что могло вызвать такую реакцию, ведь пациенты получили лишь одну пятисотую дозы, которая проявила себя как токсичная на животных. К тому же препарат вызвал у людей совершенно иную реакцию, чем у обезьян, что специалисты до конца также пока объяснить не могут.

«Сама последовательность проявления различных реакций у этих людей является совершенно уникальной», — комментирует Ганеш Сантаралингэм, руководитель отделения интенсивной терапии госпиталя Нортвик Парк, Лондон, в котором проходят лечение добровольцы. Отмечается, что препарат имел не «привычное» химическое, а генно-инженерное происхождение, являлся комплексом, содержащим гены человека и мыши. Это также необходимо учесть при определении источника возникшей проблемы.

«Пока не вынесено ни одного официального определения относительно причин трагедии», — комментируют в Агентстве по регулированию лекарственных и оздоровительных препаратов Великобритании, которое ведет собственное расследование. Однако пока полиция к делу приступила лишь номинально. Нет доказательств совершения преступления — злонамеренных манипуляций с экспериментальными медикаментами. Специалисты также говорят, что негативный эффект на здоровье человека, скорее всего, в принципе невозможно было бы определить при испытаниях на животных.»

**Дополнительно вовлеченные стороны:**

- немецкая компания Boehringer Ingelheim;
- Британское агентство по использованию лекарственных препаратов и товаров медицинского назначения (MHPRa);
- руководитель отделения интенсивной терапии госпиталя Нортвик Парк;
- полиция.

**Надзорные органы не нашли нарушений в протоколах испытаний препарата TGN1412**

«Клинические испытания препарата TGN1412 проводились в точном соответствии с действующими правилами проведения подобных исследований. Об этом заявили сегодня представители Британского агентства по контролю за медицинской продукцией и лекарственными препаратами.

По данным Агентства, компания, проводившая испытания, не несет ответственности за побочные эффекты, из-за которых шесть человек, принявших препарат, оказались в реанимации. Проведенная Агентством проверка не выявила нарушений в дозировке препарата или в технологии его производства.



В ходе клинических испытаний препарат TGN1412 вызвал у принимавших его добровольцев тяжелые аллергические реакции, обширный воспалительный процесс и множественные поражения внутренних органов.

Испытания нового препарата проводились американской компанией Parexel по заказу германской фирмы-разработчика TeGenero. Parexel и TeGenero не раз заявляли, что все этапы эксперимента проводились в строгом соответствии с существующими нормами безопасности.

В настоящее время пять из шести принимавших участие в испытаниях молодых людей уже выписаны из больницы. Состояние шестого больного, длительное время находившегося на грани между жизнью и смертью, также значительно улучшилось.»

**Дополнительно вовлеченные стороны:**

- германская фирма-разработчик TeGenero.

**Британские врачи сообщают об улучшении состояния жертв медицинского эксперимента**

«Врачи клиники Northwick Park сообщают о значительном улучшении состояния двух участников испытаний препарата TGN1412, наиболее серьезно пострадавших в результате медицинского эксперимента.

В настоящее время врачи квалифицируют состояние одного из этих больных как стабильно тяжелое. У второго пострадавшего также наблюдаются определенные улучшения, однако его состояние по-прежнему оценивается как критическое.

Еще четверо добровольцев, получивших препарат, продолжают оставаться в отделении интенсивной терапии, но чувствуют себя значительно лучше. По словам медиков «сейчас они постепенно восстанавливают силы и подвижность, и им удастся достичь значительных успехов».

Британское агентство по контролю за оборотом лекарств и товаров медицинского назначения приступило к расследованию обстоятельств клинических испытаний, опечатав офисы компании Parexel и изъяв документацию, имеющую отношение к эксперименту.»

**В расследовании принимают участие сотрудники Скотланд-Ярда**

«Разработчиком TGN1412 является немецкая компания TeGenero. Ранее представители TeGenero сообщили журналистам, что в ходе лабораторных опытов новый препарат вызвал отеки лимфатических узлов у двух подопытных обезьян. Эти побочные эффекты были сочтены незначительными, после чего новый препарат был признан готовым к клиническим испытаниям».

**Дополнительно вовлеченные стороны:**

- полиция (сотрудники Скотланд-Ярда).

**Двое из шести доставленных в больницу людей остаются в критическом состоянии**

«Врачи лондонской клиники Нортвик Парк, продолжающие бороться за жизнь участников испыта-

ний нового медицинского препарата, госпитализированных в тяжелом состоянии 15 марта, обратились к международным экспертам в области токсикологии и иммунологии с просьбой оказать содействие в определении причин тяжелейших симптомов, наблюдаемых у больных.

Двое из шести доставленных в больницу людей остаются в критическом состоянии — они находятся в глубокой коме и подключены к аппаратам искусственного дыхания. Самочувствие остальных больных несколько улучшилось.

По словам заведующего отделением интенсивной терапии клиники Нортвик Парк доктора Ганеша Сантаралингэма, симптомы, наблюдаемые у пациентов, известны врачам лишь отчасти и никогда ранее не встречались в подобной комбинации. Доктор Сантаралингэм добавил также, что сейчас еще слишком рано делать прогнозы о вероятности полного выздоровления кого-либо из больных.

Сразу после начала испытаний препарата под рабочим названием TGN1412, проводившихся компанией Parexel по заказу немецкой компании-разработчика TeGenero, у шести участников эксперимента, которым было введено лекарства, начались приступы удушья, жар, рвота и сильнейшие боли в мышцах. Врачи констатировали у них множественную дисфункцию внутренних органов, вызванную воспалительными процессами, очевидно спровоцированными веществами, входившими в состав испытываемого препарата. Тяжелейшие отеки мягких тканей до неузнаваемости изменили внешность некоторых больных. По словам очевидцев, один из пострадавших, состояние которого было наиболее тяжелым, в результате отеков «стал похож на человека-слона».

По замыслу разработчиков, препарат TGN1412, представлявший собой искусственно синтезированное моноклональное антитело, предназначался для лечения хронических воспалительных процессов, возникающих при таких заболеваниях как ревматоидный артрит и лейкопения.

Представитель TeGenero Томас Ханке выразил глубокое сожаление в связи с произошедшим и принес родственникам пострадавших официальные извинения от лица руководства компании. Ранее компания Parexel, проводившая тестирование TGN1412, заявила, что условия проведения клинических испытаний полностью отвечали стандартам, действующим в Великобритании, и что перед началом испытаний лекарство было успешно протестировано на животных.

В то же время, по информации британского издания The Independent, Parexel первоначально намеревалась проводить тестирование TGN1412 в Германии, однако немецкий Институт Поля Эрлиха обнаружил ряд недочетов в протоколе исследования и отказался предоставить компании лицензию на проведение опытов с участием добровольцев. После устранения недочетов Parexel в конце концов добились разрешения

немецких инстанций на проведение испытаний, однако затем было принято решение провести их на территории Великобритании.»

**Дополнительно вовлеченные стороны:**

- международные эксперты в области токсикологии и иммунологии;
- очевидцы;
- представитель TeGenero г-н Томас Ханке;
- немецкий Институт Поля Эрлиха;
- немецкие инстанции;
- все фирмы-разработчики лекарств на основе моноклональных антител — косвенным образом скандал влияет и на их репутацию.

**Сделавшее испытателей инвалидами лекарство вызвало побочные эффекты у животных**

«Предварительные испытания на животных лекарства, отправившего на больничную койку шестерых участников медицинского эксперимента в Британии, сопровождались побочными эффектами. Об этом сообщила немецкая компания-разработчик нового препарата.

Согласно заявлению представителей TeGenero, в ходе испытаний препарата TGN1412 на обезьянах, у животных было зафиксировано набухание лимфатических узлов.

По данным компании TeGenero, набухание лимфатических узлов, выявленное после введения TGN1412 у подопытных обезьян, было незначительным. Организаторы эксперимента сообщили о нем контролирующим инстанции и добровольцев, готовившихся испытать препарат на себе. TGN1412 был предназначен для лечения хронических воспалительных процессов при таких заболеваниях как ревматоидный артрит, рассеянный склероз и лейкемия.

По данным врачей клиники Нортвик Парк, в течение последних нескольких дней состояние троих пострадавших значительно улучшилось, что позволило медикам отключить их от аппаратов искусственного дыхания. Четвертый больной находится в сознании, однако пока не может дышать самостоятельно. В то же время состояние двух других пациентов продолжает оставаться критическим. Врачи отказываются пока делать прогнозы об их шансах на выздоровление.»

**Дополнительно вовлеченные стороны:**

- все фирмы, производящие доклинические испытания лекарственных препаратов на животных.

**Двое участников испытаний нового лекарства выписаны из лондонской больницы**

«Двое из шести участников клинических испытаний нового лекарства выписаны из лондонской больницы Нортвик Парк. По словам врачей, лечение этих больных принесло «превосходные результаты», и в настоящее время они могут продолжить восстановление дома.

Самочувствие других троих добровольцев, пострадавших в ходе эксперимента, также значительно улуч-

шилось. Один больной продолжает оставаться в критическом состоянии.

Адвокат, представляющий интересы четверых пострадавших, заявил журналистам, что его клиенты намерены потребовать у проводивших испытания компаний компенсации за причиненный их здоровью ущерб.

Представители Parxel не раз заявляли, что эксперимент проводился в строгом соответствии с действующими правилами по проведению клинических испытаний.»

**Дополнительно вовлеченные стороны:**

- адвокат пострадавших.

**Усугубление кризиса**

**Участник неудачных испытаний препарата TGN1412 дал первое интервью**

«31 марта 2006 г. один из участников неудачных клинических испытаний лекарственного препарата TGN1412 дал интервью британскому изданию The Sun.

Речь идет о 24-летнем студенте Наве Модии (Nav Modi), одном из шести добровольцев, госпитализированных в тяжелом состоянии после начала клинических испытаний лекарственного препарата, предназначенного для лечения хронических воспалительных процессов. Именно его британская пресса окрестила «человеком-слоном» после того, как журналистам стали известны подробности произошедшего с участниками испытаний. Острая аллергическая реакция на препарат привела к тяжелейшим отекам, до неузнаваемости изменившим внешность Модии: по утверждениям очевидцев, в результате отека его голова увеличилась в размерах в два-три раза. В своем первом с момента выхода из больницы интервью Модия рассказал журналистам, что почувствовал резкое ухудшение самочувствия примерно через час после приема препарата. Он стал звать на помощь и жаловаться на острую боль, однако подошедшая к нему медсестра попросила его соблюдать спокойствие и предложила таблетку парацетамола. Спустя некоторое время, когда приступы боли усилились, на Модию надели кислородную маску.

Перед началом испытаний добровольцев заверили в том, что препарат был успешно опробован на обезьянах и не вызвал у них никаких побочных эффектов. Кроме того, им пообещали, что доза введенного вещества будет в 500 раз меньше той, которую получили животные.

«Мы были уверены в своей безопасности. Я доверил Parxel свою жизнь, однако теперь понимаю, что был бы сейчас мертв, если бы врачи не подоспели вовремя и я оставался бы там чуть дольше. Они обращались с нами не лучше, чем с животными в своих лабораториях», — заявил Модия журналистам.

Двое из шести участников испытаний были выписаны из больницы 29 марта. Один пострадавший продолжает оставаться в критическом состоянии. Состояние остальных не вызывает беспокойства у медиков.

За участие в испытаниях добровольцы должны были получить по 2000 фунтов. На эти деньги Модди собирался купить себе лэп-топ. Ранее он принимал участие в испытаниях лекарства от малярии, также проводившихся компанией Paraxel, после чего у него началось обильное выпадение волос и частые приступы диареи.»

## **Дополнительно вовлеченные стороны:**

- 24-летний студент-доброволец, «человек-слон» Nav Modi;
- медсестра;
- деньги.

## **Жертва медицинского эксперимента может лишиться пальцев на руках и ногах**

«Британец, наиболее серьезно пострадавший в ходе клинических испытаний нового медицинского препарата, может лишиться пальцев на руках и ногах.

20-летний Ryan Wilson (Райан Вильсон) — единственный из 6 госпитализированных в марте добровольцев, до сих пор остающийся в лондонской больнице Нортвик Парк. По мнению врачей, его пребывание там может продлиться еще полгода.

В воскресенье Райан Вильсон дал интервью британскому изданию News of the World.

Как и другие участники испытаний, Вильсон почувствовал себя плохо сразу после приема препарата. В момент госпитализации он находился в бессознательном состоянии и пришел в себя лишь после трех недель интенсивной терапии. Врачи зафиксировали у него тяжелые поражения ряда жизненно важных органов, а также пневмонию и заражение крови.

Из-за нарушения кровоснабжения конечностей ступни и кисти рук Вильсона почернели, как после тяжелого обморожения. В настоящее время медики полагают, что из-за начавшейся сухой гангрены их пациент, скорее всего, лишится пальцев на руках и ногах.

По словам Вильсона, он намеревался потратить 2000 фунтов, обещанные добровольцам организаторами эксперимента, на оплату уроков по вождению автомобиля.»

## **Дополнительно вовлеченные стороны:**

- тяжело пострадавший 20-летний Ryan Wilson.

## **Шесть человек, перенесших множественную полиорганную недостаточность после участия в испытании лекарственного средства, боятся, что они не получат адекватную компенсацию. Пострадавшим в ходе исследований предложили по 5 тыс. фунтов**

«Адвокат Martyn Day из фирмы Leigh, Day & Co, действующий от лица четырех пострадавших, сказал, что «немецкий производитель лекарственного средства компания TeGenero имеет страховку испытания только на 2 миллиона фунтов стерлингов, которой явно не достаточно для покрытия причиненного ущерба. Это было первое лекарство, которое фирме TeGenero было

поручено производить. Компания была организована венчурным (рискованным) капиталом и поэтому есть опасения, что организаторы фирмы могут просто удалиться.»

Адвокаты четверых пациентов, у которых были отмечены серьезные побочные реакции в ходе клинических испытаний препарата TGN1412, сообщили, что производитель, компания TeGenero, согласилась выплатить им по 5 тыс. английских фунтов при условии включения в соглашение пункта об отсутствии претензий, разрешаемых в судебном порядке. Бывшие участники исследования отказались принять это предложение, но TeGenero утверждает, что оно остается в силе. Адвокаты четверых мужчин-волонтеров подчеркнул, что было бы совершенно неприемлемо пытаться переубедить тех, кто перенес тяжелые страдания, участвуя в испытаниях.»

## **Дополнительно вовлеченные стороны:**

- адвокат пострадавших — Martyn Day;
- адвокатская фирма Leigh, Day & Co;
- страховая компания;
- организаторы фирмы TeGenero.

## **Борьба с кризисом**

## **Новый иммуномодулирующий препарат вызвал тяжелые побочные эффекты в клиническом испытании на людях**

«Экспериментальный препарат, антитела TGN1412, предназначенный для модификации иммунного ответа с целью достижения антиканцерогенного эффекта, а также для терапии ревматоидного артрита, вызвал при проведении клинического испытания у всех пациентов, принимавших в нем участие, выраженную полиорганную недостаточность.

Показательным является тот факт, что при испытаниях на животных препарат имел положительный эффект, что лишний раз продемонстрировал, что животные модели не были и никогда не будут полностью адекватны полноценному клиническому испытанию.

Механизм действия препарата связан со стимулированием Т-клеток путем связывания с рецептором CD28, и предположительно при применении на людях возникла гиперактивность иммунной системы с массивным выбросом цитокинов и последующей полиорганной недостаточностью».

## **Дополнительно вовлеченные стороны:**

- Т-клетки;
- цитокины.

## **Мышь не может служить прототипом человека**

«Лекарственное средство TGN1412, ставшее причиной трагедии, — препарат на основе моноклональных антител — стимулирует производство Т-лимфоцитов, призванных улучшить контроль над функционированием иммунной системы.

На начальном этапе разработкой препарата TGN1412 занимался профессор Томас Хуниг, руководитель отделе-

ния иммунологии в Университете Вюрцбурга и основатель немецкой биотехнологической компании TeGeno. В 1997 году он открыл, что молекула, которая называется CD28, положительно воздействует на иммунную систему мышей и крыс, активизируя ее борьбу с раковыми клетками. Профессор Хуниг проводил испытания на грызунах, вводя им молекулу CD28, чтобы управлять деятельностью лимфоцитов — белых кровяных клеток, работа которых играет решающую роль в функционировании иммунной системы. По его словам, ни у мышей и крыс, на которых проводил эксперименты он сам, ни у кроликов и обезьян, на которых проверяли воздействие моноклональных антител другие ученые, никаких отрицательных реакций не наблюдалось.

Предполагалось, что TGN1412 поможет восполнить недостаток В-лимфоцитов в крови пациентов, страдающих от В-клеточного хронического лейкоза, и «отключить» воздействие Т-клеток, избыток которых вызывает развитие аутоиммунных заболеваний, в частности, ревматоидного артрита.

«Данные доклинических исследований подтверждали, что у мышей Т-клетки реагировали на стимуляцию антителами таким образом, что вызывали подавление иммунитета. Я могу сказать точно, что люди, отвечающие за технику безопасности в TeGeno, полностью соблюдали все правила по доклиническим исследованиям», — рассказал профессор Хуниг. Он подчеркнул также, что животные в ходе экспериментов получали дозы лекарства в 250 раз более сильные, чем те, что были даны людям, и что появившиеся слухи о смерти подопытной собаки, получившей дозу TGN1412, являются вымыслом. По его словам, если бы тесты на животных показали даже малейшую интоксикацию, Британское агентство по использованию лекарственных препаратов и товаров медицинского назначения (MHRA) не дало бы добро на проведение опытов на людях.

Со своей стороны, представители MHRA подтвердили, что вся информация о результатах лабораторных исследований лекарства и опытов на животных была внимательно изучена экспертами этой организации, прежде чем 27 января компании было разрешено провести эксперимент на людях. По их словам, единственное отступление от протокола заключается в том, что, поскольку доклинические исследования не показали признаков интоксикации животных, лекарство было введено всем добровольцам одновременно, без соблюдения обычного двухчасового интервала.

Обычно первая доза вещества, вводимого людям во время исследований, по крайней мере, в 100 раз меньше, чем та, которая показала себя безопасной во время опытов на животных. В случае с TGN1412 доза была в 500 раз меньше, чем та, которую до этого давали обезьянам. Камилло Колако, главный научный сотрудник специализирующейся на иммунологии британской компании Immunobiology Ltd., назвал трагедию поводом задуматься о недостатках доклинических исследований на животных. «Чем больше мы узнаем об иммун-

ной системе, тем больше мы понимаем, что мышь не может служить прототипом человека», — заявил он.»

**Дополнительно вовлеченные стороны:**

- мыши, крысы, кролики, и т.д.;
- профессор Томас Хуниг, руководитель отделения иммунологии в Университете Вюрцбурга и основатель немецкой биотехнологической компании TeGeno;
- Камилло Колако, главный научный сотрудник специализирующейся на иммунологии британской компании Immunobiology Ltd.

### Последствия кризиса

#### Запрет на лечение антителами станет катастрофой

«Моноклональные антитела — мощное оружие избирательного действия, которое в идеале должно воздействовать на специфические протеины, находящиеся на поверхности больных клеток, — объясняет профессор Карел Сикора из Императорского колледжа Лондонского университета, специалист по раковым заболеваниям. Антитела широко используются для лечения рака. Их цель — активизировать клетки, снижающие anomalно сильный иммунный ответ человеческого организма, вызывающий развитие раковых заболеваний».

Однако вместо того, чтобы замедлить работу иммунной системы добровольцев, препарат TGN1412 сверхактивизировал ее. После поступления в кровь антитела еще очень долго продолжали циркулировать в кровеносной системе пациентов, что усугубило ситуацию. Профессор Грегори Уинтер, глава отделения молекулярной биологии Совета по медицинским исследованиям Великобритании, говорит, что «моноклональные антитела, введенные в человеческий организм, запускают очень мощные процессы, и сложно предположить заранее, насколько сильной будет ответная реакция».

«Для того чтобы активизировать ответ иммунной системы нужной мощности, нужна сверхчеловеческая точность. Достаточно ошибиться на микроскопически малые доли вещества, и антитела атакуют все клетки человеческого организма, а не только больные. А поскольку молекула CD28 попадает в кровеносную систему и остается там долгое время, устранить «перегрев» иммунной системы в короткие сроки невозможно».

Другие препараты, работающие на антителах, такие как Herceptin (лекарство от рака молочной железы), Avastin (лекарство от рака кишечника) или Humira (средство от инфекционного артрита), являются относительно безопасными, поскольку действительно снижают иммунный ответ организма. Однако инцидент с TGN1412 может оказать негативное воздействие на дальнейшие исследования в области лечения рака моноклональными антителами.

«Существует множество препаратов, основанных на антителах, которыми успешно лечат тысячи раковых больных по всему миру. Случившееся может вызвать запрет на дальнейшее развитие терапии антителами, а



это станет катастрофой для людей, страдающих от артрита и лейкемии», — говорит директор Центра клинических исследований Великобритании профессор Крис Хиггинс.»

## *Дополнительно вовлеченные стороны:*

- люди, страдающие от артрита и лейкемии;
- профессор Карел Сикора, специалист по раковым заболеваниям (Императорский колледж Лондонского университета);
- профессор Грегори Уинтер, глава отделения молекулярной биологии Совета по медицинским исследованиям Великобритании);
- профессор Крис Хиггинс, директор Центра клинических исследований Великобритании);
- препараты на основе моноклональных антител, в том числе Герцептин, Авастин и Humira.

## **Основные выводы кризиса с TGN1412**

Как видно из публикаций в СМИ, неожиданное появление серьезных неблагоприятных лекарственных реакций при испытании нового препарата TGN1412 повлекло за собой прекращение дальнейшей разработки препарата. Разумеется, скандал нанес огромный ущерб репутации исследовательской фирме. Но еще более серьезным последствием кризиса кажется возможность того, что он окажет негативное влияние на уже зарегистрированные на рынке похожие средства, а также испортит репутацию других фирм, занимающихся сходными разработками, и лиц, чьи имена фигурировали в прессе.

Недостаточная и плохо продуманная, беспорядочная подготовка может обострить кризис до непредсказуемых размеров. Как видно из представленного примера с препаратом TGN1412 подготовка к развитию подобных трагических событий была неявной и неформальной.

К счастью, кризисные ситуации, подобные этой, встречаются не часто. Именно из-за редкости серьезных кризисов фармакологические компании часто оказываются не готовыми к ним.

## **Стратегия кризис-менеджмента**

Менеджмент кризиса, вызванного проблемой безопасности лекарственного средства, должен быть организован таким образом, чтобы максимально ограничить пагубные последствия как в момент возникновения кризиса, так и в дальнейшем. В любой момент превыше всего должен стоять интерес испытуемого (добровольца) или пациента и хорошая репутация компании, а сама компания должна выступать в качестве ответственной структуры, этично реагирующей на непредвиденный риск.

## **Основные цели кризис-менеджмента**

**Во время** кризиса главная цель — это избежать уже предсказуемого появления новых неблагоприятных

реакций, «паралича» компании, замешательства и принятия противоречивых решений, а также сохранить то, что ещё осталось от репутации забракованного препарата. Очень важно быстро принимать правильные решения.

**В конце** кризиса основной целью является правильный контроль за испытуемыми и выдача компенсаций за любые неблагоприятные реакции, а также поддержание репутации компании с целью сохранения будущего других препаратов, выпускаемых фармацевтической фирмой или проводимых CRO исследований. Для достижения данной цели фармацевтической фирмой или CRO могут быть предприняты следующие меры:

- **внутри компании:** предотвратить нежелание медицинских представителей фирмы продолжать продажи или исследования с последующим снижением уровня продаж или «утечки мозгов»;
- **за пределами компании:** поддержание доверия регулирующих органов здравоохранения, врачей, населения и средств массовой информации.

## **Общие принципы стратегии**

Вне зависимости от специфичности кризиса, для его решения должны быть применены определённые общие принципы. Необходимо предвидеть, определить кризис и реорганизовать ресурсы компании для наиболее эффективного его преодоления.

**Предвидение кризиса.** Необходимо организовать мониторинг безопасности лекарственного средства путём идентификации потенциальных рисков (препараты, которые могут вызвать серьёзные неблагоприятные явления и определение их типа), а также отслеживание их через такие индикаторы как степень тяжести, частота их появления или даже определение предшествующих признаков (даже незначительных).

Очень важно учитывать регулируемую ситуацию во всех странах, где зарегистрированы препараты компании или проводятся клинические исследования. Изучение кризисов, уже преодоленных руководителями других компаний, даёт возможность увидеть различные проблемы, не участвуя в их решении и, таким образом, накопить предварительный опыт в отношении редких затруднительных ситуаций.

Предвидение кризиса должно заключаться в изыскании средств борьбы с ним: письменного опробованного экстренного плана действий. Для этого должны быть заранее подготовлены организационные процедуры и должна быть создана группа по преодолению кризиса, которую обучают быстрому реагированию на потенциальный риск, знакомят со средствами борьбы с кризисом и их использованием. Такой план нуждается в регулярной апробации. Проведение «репетиций» по



предпринимаемым мерам даёт возможность проверить, насколько возможно вмешательство в процесс, причём оно не должно быть теоретическим и должно полностью соответствовать запланированной схеме действий (Стандартным Операционным Процедурам — SOPам).

**Изолирование кризиса.** Для того чтобы предотвратить «паралич компании», целесообразно провести чёткое разграничение между тем, что вовлечено и тем, что не вовлечено в кризис. Необходимо различать коммуникационный и технический менеджмент кризиса для обеспечения защиты лиц, разрабатывающих и применяющих на практике технические решения кризиса. Кроме того, для сохранения градации уровней вмешательства должны быть приняты усилия, чтобы не допустить постоянного нахождения высшего менеджмента, несмотря на прямое участие в процессе борьбы с кризисом, на «линии фронта».

**Реорганизация обязанностей с целью преодоления кризиса.** В условиях кризиса требуется реорганизация: перераспределение обязанностей и создание новых планов действий путём централизации технических решений и коммуникации, изыскания средств, необходимых для предотвращения потока проблем, связанных с логистикой, которые могут парализовать деятельность (оборудование, бюджет, привлечение помощи извне и т.д.).

**Эффективная связь с общественностью.** Эффективность коммуникации обеспечивает следование определённым принципам. Во-первых, каждый раз допускается продвижение лишь одной идеи, что предотвратит возникновение противоречивых сведений. Далее, допускается распространение только правдивой информации во избежание противоречий, которые могут разрушить репутацию фирмы, составленную перед кризисом. Если ответы на все вопросы не известны, нужно дать доступную информацию, отдельно отметив при этом, что компания прилагает все усилия, чтобы прояснить ситуацию по проблемам, которые ещё не были надлежащим образом разрешены. Как только о кризисе становится известно широким массам, очень важно организовывать регулярные пресс-брифинги, даже в условиях отсутствия полной информации. Это убедит корреспондентов, что они находятся в курсе последних новостей, и предотвратит появление необоснованных заявлений и слухов. Каждое выступление на публике должно быть изучено постфактум для оптимизации последующих. Поэтому они всегда должны проводиться в присутствии сотрудников фирмы, играющих роль «неинформированных» критических свидетелей. Они должны систематически записываться для повторного прослушивания и видеопросмотра с целью анализа.

Наконец, необходимо организовать как внутреннюю, так и внешнюю циркуляцию сообщения. Внут-

ри компании должны предприниматься усилия, чтобы сотрудники узнали о кризисе или следили за его течением не только через средства массовой информации. Остаётся риск того, что они прекратят сотрудничество с фирмой, где они работают, а также начнут искажать полученную информацию или станут распространять информацию, отличающуюся от полученной внутри организации. За пределами компании её сотрудники не должны упускать из виду своих самых важных партнёров: регулирующие органы здравоохранения, исследователей, центры по контролю за побочными эффектами, врачей, выписывающих рецепты, фармацевтов и т.д.

Чтобы обеспечить получение ими информации целесообразно нанять специально обученных ответственных лиц.

### Организация мониторинга кризиса — это план действий в чрезвычайных обстоятельствах

**Целью** организации мониторинга является идентификация и скрининг потенциальных рисков, сопряжённых с кризисом, для оперативного созыва совещания группы по преодолению кризиса и наиболее эффективного решения проблемы (если это необходимо).

**Состав** группы по преодолению кризиса включает в себя менеджера по препарату или лицо, ответственное за безопасность лекарственных средств (выявляет и ведёт контроль над потенциальными рисками), и хотя бы одного человека, представляющего регулирующую группу и отдел маркетинга (особенно, если лекарственное средство вышло на рынок). Этот состав зависит от структуры компании. В зависимости от степени риска возникшей проблемы, группа по преодолению кризиса может состоять из одного человека. Для быстрого принятия решений количество участников процесса должно оставаться ограниченным.

**Средства**, используемые группой по преодолению кризиса (табл. 1). Группа по выходу из кризиса должна иметь определённое количество источников информации для изучения любых серьёзных признаков дальнейшего развития проблемы или ухудшения ситуации. К ним могут относиться:

- отчёты по токсикологии и доклинических исследований по фармакологии (резюме, брошюры исследователей или, при необходимости, полные отчёты);
- отчёты о клинических исследованиях, информация по которым предоставляется лицами, ведущими клинические исследования;
- базы данных по клиническим исследованиям (количество пациентов, лечившихся препаратом, количество полученных доз и продолжительность лечения), появление симптомов в лёгких формах и т.д.);

Средства, применяемые группой по преодолению кризиса

| Группы                 | Средства                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Средства информации    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• видео, ТВ программы, радио, газеты, журналы</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Средства внешней связи | <ul style="list-style-type: none"> <li>• телефон, факс</li> <li>• телефонные номера центров по контролю за неблагоприятными явлениями, регулирующих органов, исследователей, фармакологов, профессоров, врачей и фармацевтов, сотрудников компании</li> <li>• названия и адрес типографии, транспортной компании, работающих оперативно даже в нерабочие часы</li> <li>• пресс-агентства</li> <li>• средства внутренней связи</li> <li>• секретари</li> <li>• телефоны сотрудников фармацевтической компании, людей, принимающих решения или их заместителей</li> <li>• журнал учёта всех поступивших сведений</li> <li>• копии всех распространявшихся сведений: на бумаге, видео, аудиокассетах CD и других носителях</li> </ul> |
| Средства для работы    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• комната для совещаний, бюджет, загранпаспорта, билет, деньги (лучше наличные)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

- базы данных по до- и постмаркетинговым исследованиям о безопасности лекарственного средства и/или отчёты для регулирующих органов здравоохранения, менеджеров по продажам фармацевтических препаратов, отчёты по объёмам продаж, резюме основных характеристик продукта, эпидемиологические исследования;
- ссылки из литературных источников и т. п.

## **Меры, используемые группой по преодолению кризиса.**

Ответственные за безопасность изучаемого лекарственного средства должны определить размеры кризиса для каждого нового препарата, разработанного и/или поступившего на рынок, и должны лично нести ответственность за каждое изученное и/или полученное новое показание. Данный специалист обязан систематически отслеживать появление серьёзных неблагоприятных лекарственных реакций, которые могут возникнуть.

Специалист по безопасности лекарственного средства устанавливает тип и причинно-следственную связь их появления и классифицирует их в соответствии с доступными источниками информации, например:

- химическая структура;
- токсикологические и доклинические фармакологические сведения о составе и терапевтическом классе препарата;
- сведения о безопасности и эффективности, полученные по результатам клинических исследований препарата и/или других препаратов аналогичного класса, с учётом дозировок и продолжительности курса лечения, а также количество пациентов, находившихся на лечении, для того, чтобы иметь хотя бы приблизительную информацию о размерах риска (эта информация может быть лишь приблизительной для расчёта относительно конкретного лекарственного препарата или его терапевтического класса);
- доступные эпидемиологические сведения;
- все известные неблагоприятные явления

препарата и других препаратов аналогичного класса, отображённые в медицинской литературе.

## **Критерии определения причинно-следственной связи неблагоприятных лекарственных реакций ВОЗ**

**Достоверная** — клинические проявления, включающие нарушения лабораторных показателей, возникающие в период приема препарата, и которые не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний, влиянием других факторов и химических соединений. Проявления побочных реакций регрессируют после отмены лекарства и возникают при повторном назначении.

**Вероятная** — клинические проявления, включающие нарушение лабораторных показателей, связанные по времени с приемом лекарства, которые вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам, и которые регрессируют с отменой препарата. Реакция на повторное назначение не известна.

**Возможная** — клинические проявления, включающие изменения лабораторных показателей, связанные по времени с приемом препарата, которые можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств и химических соединений. Информация о реакции на отмену лекарства неясная.

**Сомнительная** — клинические проявления, включающие изменения лабораторных показателей, но нет четкой временной связи с приемом лекарства; присутствуют другие факторы (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения.

**Условная** — клинические проявления, включая нарушения лабораторных показателей, отнесенные к «побочным реакциям», которые нуждаются в получении дополнительных данных (для точной оценки)

или же эти полученные данные в настоящее время анализируются.

**Не поддающаяся оценке (классификации)** — сообщения о подозреваемой побочной реакции нельзя оценивать, так как нет достаточной информации.

Такой анализ может быть произведён головной компанией, исследования могут быть продолжены дочерними, в зависимости от подтверждённых сведений на местах. Полученные результаты фиксируются в форме регулярно обновляемого документа с проставленной датой, закреплённого подписью.

Ответственные за безопасность лекарственного средства отслеживают все первичные симптомы и составляют регулярно обновляемые таблицы, фиксирующие внутренние и внешние «сигналы тревоги», соответствующие каждому обнаруженному риску, связанному с применением препарата. Это может быть, например, присутствие или изменение количества серьёзных неблагоприятных реакций (например, лекарственный гепатит), или первичные симптомы (повышение уровня печёночных ферментов в крови).

Во время кризисного мониторинга важно сразу найти специалистов извне, способных вмешаться в зависимости от подозреваемых рисков (специалистов по болезням печени, гематологов и др.) и спросить их совета в оценке каждого случая (систематически, если случаи тяжёлые и неоднозначные). Специалисты должны выступать в качестве своего рода гарантии, поддерживая решения, принимаемые компанией. Специалисты внутри фармацевтической фирмы (или CRO) или даже члены группы по преодолению кризиса также могут оказать существенную помощь.

Ответственный за безопасность лекарственного средства информирует группу по преодолению кризиса обо всём происходящем во время совещаний, проводящихся либо на регулярной основе, либо созываемых в экстренном порядке по мере необходимости. Перед каждым совещанием всем его участникам должна раздаваться подробная повестка дня. Факты, запечатленные в письменной форме, выносятся на обсуждение. Составляется резюме совещания. Его участники обсуждают целесообразность возможного контакта с органами здравоохранения. Отдел по ведению документации делает подборки информации, предназначенной для специализированных изданий и для распространения среди широких масс населения.

В зависимости от обстоятельств группа по мониторингу кризиса может предложить генеральному директору активизировать либо докризисную ситуацию, либо действия группы по преодолению кризиса. Докризисная ситуация даёт основание активным членам группы по мониторингу организовывать более частые совещания и уделять больше внимания мониторингу первичных симптомов. Не дожидаясь начала кризиса, следует обратиться за помощью к специалистам за пределами компании. После каждого совещания должен оперативно составляться отчёт.

Все документы должны быть тщательно изучены, а принимаемые решения должны фиксироваться на бумаге и как можно дольше храниться (до 15 лет).

### Группа по преодолению кризиса

**Цели группы по преодолению кризиса** — принимать быстрые решения, необходимые для того, чтобы преодолеть технические проблемы и поддерживать контакт со средствами массовой информации (СМИ). Ситуация тем более ухудшится, если о кризисе будут знать не только специализированные медицинские издания, но и другие средства массовой информации, обеспечивающие быстрое и широкое распространение полученных сведений. В этом случае информация будет доступна не только нескольким журналистам и врачам, но и широким слоям общественности.

Созывается совещание центра по преодолению кризиса, который даёт отчёт о структурном составе группы.

**Состав группы по преодолению кризиса.** В табл. 2 перечислены средства, применяемые группой по преодолению кризиса.

К мерам, предпринимаемым группой по преодолению кризиса, относятся *совещания*. Автоматически все посторонние дела, совещания, командировки и отпуска задействованных лиц — членов группы по преодолению кризиса и их ассистентов, отменяются. Совещательная комиссия обеспечивает все необходимые средства для работы:

- персонал;
- оборудование;
- отслеживает решение проблем, связанных с логистикой;
- ведёт журнал учёта всех поступивших сведений, включая отчёты о совещаниях, подробную информацию о принятых решениях, совершённых действиях и распространённых сведениях.

Если необходимость вынуждает отменить какие-либо действия, это должно быть документально заверено и о таких обстоятельствах должно быть доложено группе по обеспечению качества (QA).

В каждый момент работы группа по преодолению кризиса должна формулировать определённое сообщение.

### Характеристики содержания сообщения

- Не должно содержать медицинского «жаргона», если оно обращено к широким слоям населения (планируется для трансляции на телевидении, радио или для публикации в прессе).
- Форма изложения должна быть иллюстративной и доступной.
- Сообщение должно быть коротким, содержать основную идею и/или новую информацию (общая продолжительность сообщения — 30 секунд).

## Ответственность группы по преодолению кризиса

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Выполнение технических задач в ходе разрешения кризиса, таких как:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• наблюдение за пациентами;</li> <li>• определение причинных связей при появлении неблагоприятных явлений;</li> <li>• исполнение лабораторных тестов или исследований;</li> <li>• составление общих данных по зафиксированным случаям появления неблагоприятных явлений в дочерних компаниях и головной организации;</li> <li>• оценка риска экономических потерь задействованного препарата;</li> <li>• возможные рекомендованные профилактические меры и терапия;</li> <li>• при необходимости контакты с органами здравоохранения, головной и дочерними компаниями.</li> </ul> |
| Предвидение развития событий и их последствий (схемы сценариев развития событий).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Связь с общественностью. Лишь одна часть группы выполняет данную функцию, не вовлекая в выполнение данной задачи тех, кто несёт ответственность за принятие технических решений по выходу из кризиса.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

- Оно должно нести позитивный настрой, учитывать интересы пациента и не порождать паники.
- Сообщение должно быть распространено внутри компании поэтапно, в первую очередь ассистентам/координаторам по клиническому исследованию (CRA) и всем директорам компании и их ассистентам, менеджерам по продажам (должность, наиболее приближённая к клиентам), секретарю (несколько коротких стандартных фраз), и, наконец, акционерам компании.
- Сообщения должны быть распространены за пределами компании, используя стандартные письма, циркуляры, срочные сообщения, регулярные пресс-брифинги (пресс-агентства, журналисты). Это необходимо сделать очень быстро в случае, если СМИ, а через них и широким массам населения стала известна информация о снятии препарата с рынка в задействованной стране. В таком случае кроме исследователей об этом необходимо предупредить врачей, выписывающих рецепты, перед тем, как это станет известно пациентам. В данном случае, на настоящий момент, возможным единственным средством является связь через телефон. Поэтому информацию о телефонных номерах врачей необходимо постоянно обновлять сотрудникам отдела продаж. Также необходимо держать в курсе происходящего национальные ассоциации врачей и фармацевтов. Оперативная рассылка информации может быть организована с помощью специализированных изданий или дистрибьюторов.

### Пост-кризисный период

Необходимо поддерживать контакт лишь с редактором журнала, которого можно попросить дать интервью по телефону для радио и телевидения. Сотрудник должен быть обучен технике общения с прессой.

В случае телевизионного интервью, необходимо соблюдать следующие правила:

- получить информацию о журналисте от пресс-атташе или от профессиональной ассоциации;
- запросить «живое» телевизионное интервью (более

трудно реализуемо, но желательно), в этом случае интервью должно длиться не более двух минут;

- если интервью записывают на плёнку для последующего воспроизведения, действовать так, будто «первая попытка — лучшая» и принять во внимание, что будут сохранены только две минуты выступления;
- договориться с журналистом о минимальной информации, которую необходимо сохранить для воспроизведения, касающейся пациентов и мер предосторожности.

В таких условиях в фармацевтической фирме или контрактно-исследовательской организации должен быть человек, имеющий право принимать решения, способный распознать важные звонки и направить их в определённое русло. Секретарь должен регистрировать все входящие звонки в журнале. В него должны быть записаны имя и координаты звонившего, причина звонка, время и дата, а также имя адресата звонка. Секретарь может разглашать лишь те сведения, которые были зафиксированы на бумаге. Группа по преодолению кризиса должна разделять обязанности между своими членами.

Все вышеупомянутые документы необходимо архивировать. Они должны быть доступны в случае возникновения разногласий.

После кризиса существует риск, что в фармацевтическую фирму или CRO поступит огромное количество жалоб и сведений о возникновении неблагоприятных явлений, с которыми соответствующим ответственным структурам компании будет тяжело справиться.

Могут понадобиться совещания с регулирующими органами. Возможно, что понадобится устранять юридические последствия кризиса (судебные иски пациентов, компенсацию убытков и т. п.).

Полный отчёт о кризисе и его последствиях должен быть составлен достаточно быстро, чтобы резюмировать кризис до того, как участники его разрешения будут вовлечены в другие проекты.



# Взаимосвязь показателей качества жизни и особенностей психологического статуса с клиническими проявлениями метаболического синдрома

А. Л. Хохлов, А. Н. Жилина, Т. А. Буйдина

Кафедра клинической фармакологии  
Ярославской Государственной медицинской академии  
НУЗ Дорожная клиническая больница ст. Ярославль ОАО РЖД  
Городской эндокринологический центр

*В последние два десятилетия проблема метаболического синдрома наиболее часто привлекает внимание и обсуждается в кругах врачей различных специальностей — кардиологов, эндокринологов, терапевтов. Метаболический синдром (МС) представляет собой сочетание различных метаболических нарушений, являющихся факторами риска раннего развития атеросклероза и приводящих к формированию комплекса взаимосвязанных хронических заболеваний — артериальной гипертензии, сахарного диабета, ожирения, дислипидемии [10].*

*Наличие МС оказывает влияние не только на физическое состояние человека, на психологию его поведения, эмоциональные реакции, а также на роль в социальной жизни. Информация об эмоциональных и психологических проблемах, возникающих у этих пациентов, часто мало доступна врачу. Как правило, врачи не всегда настроены на оценку качества жизни и удовлетворенность пациентов проводимой терапией.*

*Между тем особенностью метаболического синдрома является обширность его клинических проявлений, и необходимость одновременного приема пациентами большого количества лекарственных препаратов сказывается на плохой приверженности к лечению (комплаентности), что в свою очередь приводит к отсутствию адекватного контроля за АД, уровнем гликемии и избыточным весом. Поэтому принимаемые антигипертензивные и сахароснижающие препараты должны помимо своей терапевтической эффективности, иметь хорошую переносимость, удобный режим дозирования. Эти характеристики, несомненно, оказывают влияние на качество жизни (КЖ), и если в результате проводимой терапии КЖ улучшается, то это мотивирует пациентов к эффективному контролю своего состояния.*

*По определению ВОЗ, качество жизни, представляет собой характеристику физического, психологического, эмоционального и социального функционирования, основанную на субъективном восприятии [11]. Метаболический синдром характеризуется рядом патологических процессов, которые, прогрессируя со временем, значительно снижают качество жизни. Вследствие чего, в последнее время все большее значение приобретает изучение показателей состояния здоровья как интегрального параметра физического, психического и социального статуса пациента. Изучение качества жизни позволяет выявить и оценить объективные данные о нарушении и динамике в состоянии здоровья. Оценка самим пациентом результатов медицинской помощи является важным показателем его общего состояния. Вместе с тем оценка качества жизни является инструментом для выбора тактики лечения, являясь независимым прогностическим фактором [3].*

*КЖ, обусловленное здоровьем, оценивает компоненты, ассоциированные и неассоциированные с заболеванием, и позволяет дифференцированно определить влияние болезни и лечения на психологическое, эмоциональное состояние больного, его социальный статус. Показатели КЖ, так же как и характеристики картины заболевания, изменяются во времени в зависимости от состояния больного, что позволяет осуществлять мониторинг проводимого лечения, и в случае необходимости, проводить его коррекцию. Однако изменения качества жизни не всегда параллельно клиническому улучшению. Вместе с тем качество жизни определяет успех лечения, прогноз заболевания, и побуждает исследователей к разработке и усовершенствованию уже существующих методов лечения [7]. Для получения сопоставимых данных и их дальнейшего применения в клинической практике пользуются стандартными инструментами оценки КЖ, которыми являются опросники (индексы и профили). Опросники можно разделить на две большие группы — общие и специальные.*

Метод оценки КЖ используется в таком способе фармакоэкономического анализа, как стоимость/полезность (CUA), и является в этом случае основным критерием эффективности терапии [1].

Кроме изучения параметров КЖ в настоящее время все большее значение и интерес приобретает комплексная оценка психологического статуса пациента. На особенности течения и прогноз метаболического синдрома могут оказывать влияние различные психологические и психопатологические состояния [5]. Вследствие чего возникает все большая необходимость в изучении у таких пациентов уровней тревоги и депрессии.

По данным ряда авторов, высокий уровень тревоги и депрессии является значимым и независимым фактором развития и прогрессирования ряда осложнений, развивающихся у пациентов с метаболическим синдромом [4]. Наличие сопутствующей депрессии и высокого уровня тревоги негативно влияет на compliance, ухудшает выполнение врачебных рекомендаций, препятствует проведению необходимых изменений привычного образа жизни, вызывает трудности в достижении намеченных целей лечения [3]. Большинство медицинских рекомендаций для пациентов с метаболическим синдромом требует активного участия самого пациента в процессе контроля своего состояния, вследствие чего активность пациента в отношении назначенной терапии определяется целым рядом его психологических характеристик, что в свою очередь еще раз подтверждает необходимость изучения влияния уровня тревоги и депрессии на особенности поведения пациентов в процессе лечения.

**Цель исследования.** Оценить уровень качества жизни, частоту и выраженность тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с метаболическим синдромом в зависимости от его клинических проявлений.

**Материалы и методы.** Проведено обследование 140 пациентов, среди которых 79 % женщин (n=111), средний возраст  $58,36 \pm 9,4$  лет, 21 % мужчин (n=29), средний возраст  $54,59 \pm 7,45$  лет. У всех пациентов отмечалось ожирение по абдоминальному типу различной степени выраженности, сахарный диабет 2 типа продолжительностью  $7,8 \pm 2,5$  лет, артериальная гипертензия средней длительностью  $4,5 \pm 3,8$  лет. Средняя масса тела составила  $92,97 \pm 25,45$  кг, индекс массы тела (ИМТ)  $34,73 \pm 5,65$  кг/м<sup>2</sup>, соотношение окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ) у мужчин —  $1,097 \pm 0,22$ , у женщин —  $0,92 \pm 0,09$ . Ожирение I степени отмечалось у 49 % пациентов (n=69), ожирение II степени — у 28 % пациентов (n=39), ожирение III степени — у 23 % пациентов (n=32). По классификации Fredrickson Б тип дислипидемии выявлен у 46 % пациентов (n=64), II А тип дислипидемии — у 35 % пациентов (n=69), у 19 % (n=7) — IV тип дислипидемии. В исследование включались пациенты в соответствии с критериями диагностики метаболического синдрома в реальной клинической практике, сформулированными в 2001 году экспертами Национальной Образовательной программы США по холестерину.

**В ходе исследования проведено:**

- Анкетирование пациентов с помощью опросника по качеству жизни (SF-36) на момент поступления на стационарное лечение.
- Психологическое тестирование с изучением выраженности тревоги и депрессии по шкале HAD.

**Результаты и обсуждение.** По результатам оценивались различия в состоянии физического и психического здоровья. Параметры физического здоровья (ФЗ) включали в себя: физическую активность, ролевое физическое функционирование, боль и общее здоровье. Учитывались параметры психического здоровья (ПЗ): жизнеспособность, социальная активность, ролевое эмоциональное функционирование, а также срав-

нение самочувствия (СС) пациентов за последний год. С целью уточнения взаимосвязи симптомов депрессии и уровня тревоги, выявляемых при метаболическом синдроме, с показателями качества жизни, необходимо изменения привычного образа жизни, выполнением медицинских рекомендаций пациентам было предложено заполнение Госпитальной Шкалы Тревоги и Депрессии (HAD). Пациенты были распределены на 4 группы в зависимости от количества набранных баллов: 0-7 — диагностически незначимая тревога, отсутствие депрессии; 8-11 — пограничный уровень расстройства; 12-16 — клинически значимая тревога и депрессия; более 16 — тревожно-депрессивные нарушения, требующие медикаментозной коррекции (рис. 1а, 1б).

Рис. 1а

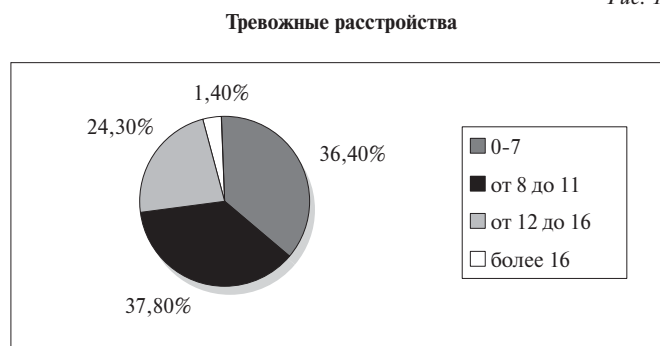
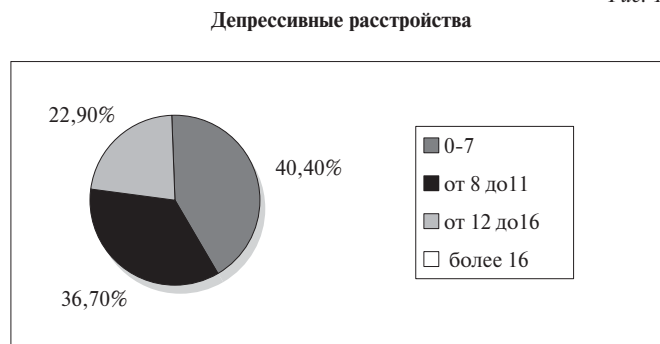


Рис. 1б



В результате исследования была установлена взаимосвязь между тревожно-невротическими расстройствами и уровнем качества жизни.

Таблица 1  
Связь уровня тревоги с параметрами качества жизни

| Тревога             | ФЗ                     | ПЗ                     | СС            |
|---------------------|------------------------|------------------------|---------------|
| 0-7 баллов (n=51)   | 220,8*                 | 240*                   | 43,06*        |
| 8-11 баллов (n=53)  | 177,8                  | 187,1                  | 39,29         |
| 12-16 баллов (n=34) | 135,5*                 | 146,2*                 | 30,36         |
| более 16 (n=2)      | 82*                    | 62*                    | 12,5*         |
| *р                  | I и III; I и IV < 0,05 | I и III; I и IV < 0,05 | I и IV < 0,05 |

Таблица 2  
Связь уровня депрессии с параметрами качества жизни

| Депрессия           | ФЗ             | ПЗ             | СС    |
|---------------------|----------------|----------------|-------|
| 0-7 баллов (n=58)   | 211,7*         | 235,5*         | 42,78 |
| 8-11 баллов (n=50)  | 162,7          | 174,6          | 34,3  |
| 12-16 баллов (n=32) | 148,4*         | 140,5*         | 38,63 |
| более 16            | 0              | 0              | 0     |
| *р                  | I и III < 0,05 | I и III < 0,05 | нд    |

Полученные данные свидетельствуют о том, что уровень тревоги и депрессии оказывает непосредственное влияние на субъективную оценку пациентами своего самочувствия. Это касается как показателей физического, так и психического здоровья. Наиболее значимая взаимосвязь отмечена между степенью выраженности тревоги и депрессии и разделов опросника, касающихся оценки психического здоровья пациентов. Наилучшее качество жизни отмечено у пациентов с диагностически незначимой тревогой и депрессией, а наихудшее — у пациентов с выраженными тревожно-депрессивными расстройствами. Выявленные закономерности имеют очень важное значение, т. к. недооценка влияния сопутствующей депрессии и тревоги препятствует достижению и поддержанию стабильной компенсации нарушений при метаболическом синдроме, ухудшает его прогноз, ускоряет развитие осложнений. Пограничный уровень тревожных расстройств и диагностически незначимый уровень депрессии, выявленные при обследовании у большинства пациентов с метаболическим синдромом, позволяют надеяться на активное участие пациентов в достижении намеченных целей лечения, положительно влияют на комплаенс и повышают качество врачебной помощи данной категории больных (табл. 1, 2).

Как известно, одним из клинических проявлений метаболического синдрома является артериальная гипертония. Исследования, в которых оценивается КЖ при артериальной гипертонии, проводятся уже

более 20 лет, при этом используются различные шкалы и опросники [9]. В нашей работе была выявлена достоверная связь показателей психического и физического здоровья пациентов со стадией артериальной гипертонии (табл. 3), по мере повышения стадии которой отмечалось ухудшение качества жизни пациентов.

Таблица 3  
Качество жизни пациентов в зависимости от стадии АГ

| Стадия АГ  | ФЗ              | ПЗ                                 |
|------------|-----------------|------------------------------------|
| I (n=20)   | 262,9±60,9*     | 256,6±64,8*                        |
| II (n=50)  | 216,6±78,1      | 233,6±76,7*                        |
| III (n=70) | 143,2±60,9*     | 167,7±55,5*                        |
| *р         | I и III < 0,05; | I и III < 0,05;<br>II и III < 0,05 |

Метаболический синдром является гетерогенным состоянием и может проявляться в нескольких клинических вариациях [6]. Одним из наиболее опасных компонентов МС является сахарный диабет (СД) 2 типа, развитие которого в 4 раза повышает риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений, включая инфаркт миокарда, инсульт, по сравнению с пациентами, имеющими метаболический синдром без СД [8]. Несомненно, что наличие сахарного диабета и степень его компенсации не может не сказываться на показателях качества жизни. Данные, полученные в результате нашей работы, свидетельствуют о различиях при оценке параметров качества жизни в зависимости от компенсации сахарного диабета, определенной по уровню гликозилированного гемоглобина (табл. 4).

Таблица 4  
Качество жизни пациентов в зависимости от степени компенсации сахарного диабета

| НвА1С                    | N  | ФЗ                               | ПЗ             |
|--------------------------|----|----------------------------------|----------------|
| компенсация (6,0-7,0)    | 23 | 230±84,5*                        | 225,6±72,7*    |
| субкомпенсация (7,1-7,5) | 21 | 167±82,8                         | 185,5±76,7     |
| декомпенсация (>7,5)     | 96 | 154,7±65,2*                      | 171,9±66,3*    |
| *р                       |    | I и II < 0,05,<br>I и III < 0,05 | I и III < 0,05 |

В рамках нашей работы была верифицирована определенная зависимость между уровнем тревоги и депрессии в зависимости от степени ожирения.

При ожирении I степени у большинства пациентов (59,4 %) отмечалась диагностически незначимая тревога. При ожирении II степени у 66,7 % пациентов выявлен пограничный уровень расстройств, в то время как пациенты с ожирением III степени в 56,3 % случаев отмечали клинически значимую тревогу, а в 6,25 % случаев пациенты нуждались в медикаментозной терапии тревожных расстройств (табл. 5).

Таблица 5

## Зависимость тревоги от степени ожирения

| Тревога<br>баллы | Выраженность степени ожирения |              |               | p        |
|------------------|-------------------------------|--------------|---------------|----------|
|                  | I ст (n=69)                   | II ст (n=39) | III ст (n=32) |          |
| 0-7              | 41 (59,4 %) *                 | 6 (15,4 %)   | 4 (12,5 %) *  | *p< 0,05 |
| от 8 до 11       | 19 (27,5 %)                   | 26 (66,7 %)  | 8 (25 %)      |          |
| от 12 до 16      | 9 (13,1 %) *                  | 7(17,9 %)    | 18(56,3 %) *  | *p< 0,05 |
| Более 16         | 0                             | 0            | 2(6,25 %)     |          |

Таблица 6

## Зависимость депрессии от степени ожирения

| Депрессия<br>баллы | Выраженность степени ожирения |               |               | p       |
|--------------------|-------------------------------|---------------|---------------|---------|
|                    | I ст (n=69)                   | II ст (n=39)  | III ст (n=32) |         |
| 0-7                | 48 (69,6 %) *                 | 8 (20,5 %)    | 2 (6,3 %) *   | *p<0,05 |
| от 8 до 11         | 11(15,9 %) *                  | 26 (66,7 %) * | 13 (40,6 %)   | *p<0,05 |
| от 12 до 16        | 10 (14,5 %) *                 | 5 (12,8 %)    | 17 (53,1 %) * | *p<0,05 |
| Более 16           | 0                             | 0             | 0             |         |

Данная тенденция сохранена и при анализе зависимости уровня депрессии у пациентов с различной выраженностью ожирения. При ожирении I степени в 69,6 % случаев отмечалась диагностически незначимая депрессия, при ожирении II и III степени обнаружен пограничный уровень депрессии в 66,7 и 40,6 % случаев соответственно. Кроме того, при ожирении III степени в 53,1 % наблюдалась клинически значимая депрессия (табл. 6).

Таким образом, выявленные закономерности позволяют утверждать, что увеличение массы тела часто способствует клинической манифестации тревожных и депрессивных расстройств у пациентов с метаболическим синдромом тем самым, ухудшая качество жизни. В то же время, как известно, повышение степени ожирения приводит к возрастанию потребности в инсулине, усилению степени инсулинорезистентности. Высокий уровень инсулинорезистентности блокирует вазодилатирующий эффект инсулина, активирует симпатoadреналовую систему, повышает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), приводя к развитию артериальной гипертензии. В свою очередь наличие артериальной гипертензии приводит к формированию различных по степени выраженности тревожно-невротических расстройств [2]. Таким образом, сочетание различных метаболических факторов в замкнутом круге взаимно усиливает выра-

женность не только клинических проявлений метаболического синдрома, но и влияет на психический статус пациента, усиливая степень неврозоподобных проявлений.

Выявленные закономерности подтверждают-ся при проведении корреляционного анализа между параметрами качества жизни (психического и физического здоровья) с уровнем тревоги и депрессии у пациентов с метаболическим синдромом. С увеличением уровней тревоги и депрессии уменьшались показатели физического и психического здоровья. Между этими показателями получены достоверные коэффициенты корреляции, указывающие на обратную связь значительной степени. Коэффициент корреляции тревоги и физического здоровья составил:  $r = -0,42$  при  $p < 0,05$ , тревоги и психического здоровья  $r = -0,59$  при  $p < 0,05$ . Коэффициент корреляции депрессии и физического здоровья составил:  $r = -0,36$  при  $p < 0,05$ , депрессии и психического здоровья  $r = -0,52$  при  $p < 0,05$ .

Полученные результаты свидетельствуют, что выраженность клинических проявлений метаболического синдрома оказывает существенное влияние на качество жизни, особенно на показатели физического здоровья, значительное снижение которого отмечается с усилением клинической манифестации основных компонентов этого синдрома.



## Выводы

1. Метаболический синдром в значительной степени влияет на снижение показателей не только физического здоровья, но и психического благополучия, что обусловлено многообразием его клинических проявлений.
2. Увеличение степени ожирения у пациентов с метаболическим синдромом приводит к усилению тревожных и депрессивных расстройств, что наряду с повышением инсулинорезистентности, активации симпатoadренальной системы взаимно усиливает не только выраженность метаболических нарушений, но и степень невротизированных реакций.
3. Высокие уровни тревоги и депрессии наиболее важно коррелируют с показателями психического и физического здоровья пациентов. Таким образом, тревога и депрессия соматогенного характера оказывает отрицательное влияние на качество жизни, утяжеляет течение основного заболевания, существенно сказываясь на общем самочувствии пациента.

## Литература

1. Авксентьева М. В., Воробьев П. А., Юрьев А. С., Сура М. В. Клинико-экономический анализ. М.: Ньюдиамед, 2004; 458.
2. Авруцкий Г. Я., Райский В. А., Прохорова И. С. Психопатология, психология эмоций и патологий сердца. М.: 1998; 6-7.
3. Андриященко А. В., Дробизев М. Ю., Добровольский А. В. Сравнительная оценка шкал CES — D и HAD в диагностике депрессий в общей медицинской практике. Журнал неврологии и психиатрии. 5, 2003.
4. Анциферов М. Б., Мельникова О. Г., Дробизев М. Ю., Захарчук Т. А. Сахарный диабет и депрессивные расстройства. РМЖ 2003; 11: 27: 1480-1483.
5. Задонченко В. С., Адашева Т. В., Демичева О. Ю. и др. Метаболический синдром и ожирение. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии. Consilium medicum 2004; 9: 45-52.
6. Мамедов М. Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома. М.: ЗАО Полиграфхолдинг — мультитипринт. 2004; 30.
7. Методика оценки качества жизни больных и инвалидов: Методические рекомендации. МЗ Республики Беларусь; Сост.: А. Л. Пушкарев, Н. Г. Аринчина. Мн.: 2000; 16.
8. Deedwania P. C. Diabetes and vascular disease: common links in the emerging epidemic of coronary artery disease. Am J Cardiol 2003; 91: 1: 68-71.
9. Isabelle Cote, Jean-Pierre Gregorie and Jocelyne Moisan. Health-Related Quality-of-Life measurement in Hypertension. A Review of randomized controlled drug trials. Pharmacoeconomics 2000; 18: 5: 435-450.
10. Nesto R. Beyond low-density lipoprotein: addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. W. Am J Cardiovasc Drugs. New Zealand. 2005; 5: 6: 379-87.
11. World Health Organization. Quality of life group. What is it Quality of life? Wld. Hth. Forum. 1996; 1; 29.

# Трансплантация органов: этические и юридические аспекты

О. В. Галибин<sup>1</sup>, И. Г. Беляева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга

<sup>2</sup> — Лаборатория трансплантологии НИЦ, Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. акад. И. П. Павлова

*Трансплантация органов и работа трансплантационной службы в Российской Федерации в настоящее время регламентируется двумя законами, положения которых находятся в прямом противоречии. Это — Закон Российской Федерации от 22 декабря 1992 № 4180-1 «О трансплантации органов и (или) тканей человека» (в редакции от 20 июня 2000 № 91-ФЗ) и Федеральный закон от 12 января 1996 № 8-ФЗ «О погребении и похоронном деле».*

## Трансплантация вне закона

Один из основополагающих принципов Закона «О трансплантации органов...» изложен в ст. 8 «**Презумпция согласия** на изъятие органов и (или) тканей»: «Изъятие органов и (или) тканей у трупа **не допускается, если** учреждение здравоохранения на момент изъятия поставлено в известность о том, что **при жизни** данное лицо или его близкие родственники или законный представитель **заявили о своем несогласии** на изъятие органов и (или) тканей после смерти для трансплантации реципиенту».

В то же время **Закон не обязывает** медицинских работников **испрашивать разрешение родственников** на изъятие органов у трупа **в момент смерти** близкого им человека.

Разработчики Закона, учитывая существующие социально-экономические и морально-этические реалии в стране, сочли целесообразным использовать принцип «неиспрошенного согласия» в соответствии с основополагающими принципами трансплантации человеческих органов, одобренными в 1991 году 44-й сессией Всемирной организации здравоохранения. На этом принципе построены национальные законы о трансплантации в Австрии, Бельгии, Дании и других странах.

Задачи Закона «О погребении и похоронном деле» сформулированы в ст. 1 и касаются только вопросов погребения. Однако положения ст. 5 «Волеизъявление лица о достойном отношении к его телу после смерти» выходят за пределы предмета закона и регулируют отношения в вопросе согласия или несогласия на изъятие органов и (или) тканей умершего:

## Статья 5. Волеизъявление лица о достойном отношении к его телу после смерти

1. Волеизъявление лица о достойном отношении к его телу после смерти (далее — волеизъявление умершего) — пожелание, выраженное в устной форме в присутствии свидетелей или в письменной форме:
  - о согласии или несогласии быть подвергнутым патологоанатомическому вскрытию;
  - о согласии или несогласии на изъятие органов и (или) тканей из его тела;
  - быть погребенным на том или ином месте, по тем или иным обычаям или традициям, рядом с теми или иными ранее умершими;
  - быть подвергнутым кремации;
  - о доверии исполнить свое волеизъявление тому или иному лицу.
2. Действия по достойному отношению к телу умершего должны осуществляться в полном соответствии с волеизъявлением умершего, если не возникли обстоятельства, при которых исполнение волеизъявления умершего невозможно, либо иное не установлено законодательством Российской Федерации.
3. В случае отсутствия волеизъявления умершего право на разрешение действий, указанных в пункте 1 настоящей статьи, имеют супруг, близкие родственники (дети, родители, усыновленные, усыновители, родные братья и родные сестры, внуки, дедушка, бабушка), иные родственники либо законный представитель умершего, а при отсутствии таковых иные лица, взявшие на себя обязанность осуществить погребение умершего.

В результате противоречий в указанных законах работа трансплантологов практически оказалась вне правового поля. В настоящее время на рассмотрение Государственной Думы в качестве законодательной инициативы вносятся проекты, направленные на устранение существующего противоречия и сохранения презумпции согласия:

- «О внесении изменений в Закон Российской Федерации «О трансплантации органов...»;
- о признании утратившими силу абзацев 2 и 3 п. 1 ст. 5 ФЗ «О погребении и похоронном деле»;
- проект Закона «О патологоанатомической службе и проведении патологоанатомических исследований в Российской Федерации».

Самый ранний законодательный документ, позволяющий производить забор органов и тканей у трупа для трансплантации, «О порядке проведения медицинских операций» (15 сентября 1937), давал право судебно-медицинскому эксперту в отдельных случаях разрешать изъятие трупного материала для медицинских учреждений, проводящих заготовку и консервацию тканей с целью их трансплантации [7]. Закон был далек от совершенства, в нем не была определена процедура констатации смерти, разрешалось производить забор органа непосредственно в морге.

В 1977 году была принята «Временная инструкция для определения биологической смерти и условий, допускающих изъятие почки для трансплантации», в 1985 — «Временная инструкция по констатации смерти», в которой впервые прозвучало понятие «смерть мозга» — развитие тотального некроза головного мозга, ствола и первых шейных сегментов спинного мозга при работающем сердце [7].

Концепция смерти мозга была разработана в неврологии независимо от целей и потребностей трансплантации. Главной причиной смерти мозга является черепно-мозговая травма, в трети случаев — инсульты, разрывы аневризмы, обширные инфаркты [5]. При современном развитии реаниматологии жизнеспособность сердечно-сосудистой и дыхательной систем при смерти мозга можно поддерживать в течение неопределенно долгого срока, но в этом состоянии невозможна самостоятельная жизнедеятельность организма, восстановление ментальных, интеллектуальных функций.

При подтверждении наличия смерти мозга необходимо избежать гипердиагностики в силу неопытности или корыстных интересов, поэтому констатация смерти мозга производится независимой комиссией в соответствии с протоколом. Комиссия должна состоять из заведующего отделением, врача-реаниматолога, невролога и специалиста по функциональной диагностике (для расшифровки ангиограммы и электроэнцефалограммы).

В комиссию не могут входить лечащие врачи-реаниматологи, врачи, имеющие отношение к трансплантации и забору органов. Во всех случаях, когда смерть возникает при сомнительных обстоятельствах, необ-

ходимо участие в акте изъятия судебно-медицинского эксперта. Он должен решить правомерность изъятия органов после консультации со следователем, если имеются обоснованные подозрения, что убийство было умышленным. Задача судебно-медицинского эксперта — наблюдение за тем, чтобы изъятие органов не препятствовало проведению экспертизы.

### Закон и мораль

Многими религиями запрещается нанесение повреждения телу умершего человека. Со светской точки зрения, смерть человека не обрывает действительности его воли в отношении того, что ему принадлежит. Выражением этой воли может быть письменное ее изложение (завещание) или устное волеизъявление.

При трансплантации органов от трупов возникают морально-этические проблемы, связанные как с процедурой забора органов, так и со справедливым распределением дефицитных ресурсов трансплантологии между потенциальными реципиентами.

### Кому принадлежат органы трупа?

В этом вопросе применяются три подхода: принципы информированного согласия, презумпции согласия и рутинного забора органов.

**Рутинный забор** пригодных для трансплантации органов у трупов в нашей стране долгое время оставался основным типом решения данного вопроса. При этом власти по собственному усмотрению могут распоряжаться телом умершего. В этом случае реализуется установка утилитарной этики, согласно которой действие морально оправданно, если оно производит наибольшее количество блага для наибольшего количества людей. Однако при этом нарушается право человека распоряжаться своим телом (пусть даже после смерти) и затрагиваются моральные ценности семьи покойного, в ряде случаев нанося родственникам дополнительную моральную травму.

Американский философ Р. Витч писал: «В обществе, которое ценит достоинство и свободу личности, мы должны иметь возможность контролировать то, что происходит с нашими телами, не только при жизни, но, и, в разумных пределах, и после ее окончания» [2].

**Презумпция согласия.** Данный тип забора органов заложен в современное российское законодательство. При этом констатируется отсутствие отказа от подобной манипуляции (как самого человека при жизни, так и родственников после его смерти). Вследствие распространенной в России правовой безграмотности этим правом пользуются редко, что, с другой стороны, является благом, так как большинство населения, не доверяя современной системе здравоохранения, с предубеждением относится к забору органов. Из-за отсутствия широкой системы позитивной информации о трансплантологии и обилию негативных публикаций

в средствах массовой информации и других изданиях люди (пока не затрагиваются их личные интересы) весьма критично относятся к трансплантологии.

**Информированное согласие (презумпция несогласия)** предусматривает прижизненное распоряжение донора или согласие членов его семьи после его смерти. Этот тип забора органов применяется в ряде развитых стран (США, Голландия, Португалия). В США в 1968 году принят закон об анатомическом даре (для лиц старше 18 лет) [7]. Дар выражается в виде устного изъявления воли или путем заполнения специальной донорской карты.

Этично ли спрашивать у родственников умершего разрешение на забор органов (причем задавать этот вопрос будет врач, который курировал больного)? С одной стороны, это нанесет им дополнительную моральную травму. С другой — отчасти снимает с врача персональную ответственность за принятие решения. Именно поэтому в некоторых американских штатах закон обязывает медиков обращаться к родственникам за разрешением на забор органов.

### **Справедливое распределение**

Важнейшей проблемой трансплантологии является нехватка полноценных донорских органов. Существует несколько теорий справедливого распределения этих дефицитных ресурсов.

Согласно одной из них, следует отдавать предпочтение лицам, чья социальная значимость выше, чем среднестатистического человека, и, следовательно, восстановление их жизнедеятельности сможет принести благо обществу. Так, американец Н. Ришер пишет: «Общество «инвестирует» ограниченный ресурс в данного индивида, а не в другого, потому что ожидает при этом большего возврата своих инвестиций» [2]. В этом случае нарушается принцип справедливости и равноправия. Принося клятву Гиппократу, врач обязуется оказывать помощь людям независимо от их социального и имущественного положения.

В большинстве стран распределение донорских ресурсов идет по принципу равноправия. Тем не менее, существуют критерии, лимитирующие этот принцип. Прежде всего, это критерий «лотереи»: при получении донорского трупного органа к нему подбирается максимально совместимый по ряду антигенных систем реципиент. Этот реципиент может находиться в листе ожидания как в течение недели, так и в течение нескольких лет. Следует отметить, что при прочих равных условиях, предпочтение будет отдано реципиенту, у которого прогнозируется лучший эффект трансплантации (в первую очередь трансплантация осуществляется лицам молодого возраста без тяжелой сопутствующей патологии).

Существует еще ряд этических проблем. Следует ли «отдавать» полученный орган лицам с асоциальным поведением (например, людям, страдающим наркоманией)? Известно, что наркоман погибает в среднем

через 5 лет после первой инъекции. Будет ли справедливо лечить подобных индивидов, в то время как в листе ожидания находятся сотни детей, молодых трудоспособных людей?

В России при распределении донорских органов руководствуются, как правило, тремя принципами: совместимость пары «донор — реципиент», экстренность ситуации, длительность нахождения пациента в листе ожидания.

### **Органы живых доноров**

Альтернативой трупному донорству является трансплантация органов живых доноров. Метод имеет ряд преимуществ по сравнению с трансплантацией трупных органов: лучшие непосредственные и отдаленные результаты, более раннее функционирование трансплантата, отсутствие необходимости длительного ожидания операции и ее плановый характер; использование более мягких режимов иммуносупрессивной терапии [6]. По данным одного из ведущих трансплантационных центров мира, трехгодичная выживаемость почечных трансплантатов, полученных от идентичных сиблингов, равна 95 %, от родственных идентичных доноров — 85 % а при использовании почек, полученных от умерших людей — 65 %. Средняя длительность выживания почечного трансплантата, взятого от живых родственных доноров — 15-20 лет, для трупного трансплантата — 7-9 лет [10].

Наибольшая активность по использованию почек живых доноров наблюдается в Норвегии — 16 трансплантаций на 1 млн. населения ежегодно, США — 13, Швеция — 14. Настороженно к данной проблеме относятся в Германии, Финляндии, Австрии, но и они из-за нехватки органов понемногу меняют свое мнение [9].

Этические проблемы при трансплантации почки от живых доноров привлекли к себе внимание сразу же после первых проведенных операций. Доктор Френсис Мур писал: «Впервые в истории медицины общество одобрило процедуру, при которой полностью здоровому человеку наносилось повреждение с целью улучшить существование другого» [4].

Естественно, при подобных операциях существует определенный риск для донора: риск оперативного вмешательства, риск заболевания оставшегося парного органа (редко, но у доноров встречается протеинурия, гипертензия, иногда даже почечная недостаточность). Законом запрещается пересадка органа, если априорно известно, что она нанесет необратимый вред здоровью пациента.

В настоящее время риск удаления одной почки у донора минимален, послеоперационная летальность практически отсутствует (составляет 0,03 %) [6], доноры с одной почкой живут длительно. Тем не менее, среди врачей и части общества существует мнение, что использовать органы живых доноров можно лишь



в исключительных случаях, когда трупные почки полностью недоступны.

Донорство при данном виде трансплантаций должно отвечать ряду этических требований [2]:

- **добровольность** (отсутствие родственного, административного и финансового принуждения);
- **альтруизм** (исключение финансовой заинтересованности донора, коммерческой сделки);
- **осознанность** жертвы.

Донорство недееспособных (в силу возраста или состояния здоровья) лиц не допускается. Однако известны случаи, когда американский суд допускал донорство и от несовершеннолетних. Так, имел место инцидент, когда пересадили почку от психически больного ребенка его брату, не имеющему психопатологии. При этом суд мотивировал свое решение долгосрочными интересами донора: старший брат, будучи здоровым, сможет помочь ему, когда родители будут уже не в состоянии сделать это [2]. Также широко известен случай семьи Айяла. 7-летняя Анисса заболела лейкемией. В течение долгого времени ей не могли подобрать донора костного мозга. Родители зачали ребенка, у которого сразу после рождения был проведен забор костного мозга [1].

Тем не менее, приведенные случаи являются исключением из правил. Основой трансплантации органов живых доноров является альтруизм. Необходимо учесть, что не всегда принятие решения бывает добровольным. На донора оказывают давление родственники, друзья, врачи. Особое внимание необходимо уделить возможным донорам из специфических этнических групп, где, например, низко ценится право женщины на свободу выбора. В некоторых трансплантационных центрах любая медицинская информация о потенциальном доноре (или реципиенте) передается даже родственникам только с его прямого согласия (таким образом, исключается родственное давление).

В России трансплантация органов от живых доноров законодательно разрешается только при условии их генетически прямого родства с реципиентом. Однако в некоторых странах в последние годы широко используются почки, полученных от живых генетически неродственных доноров — друзей, жен, мужей. Это т. н. эмоциональное, или альтруистическое донорство [11]. Существуют как сторонники, так и противники данного метода. Одним из самых серьезных аргументов, выдвигаемых противниками данного метода: возможная криминализация при использовании неродственных доноров.

Число лиц, обращающихся в центры США с желанием добровольно отдать почку или костный мозг, растет. Данный вид альтруизма — альтруизм высшей степени, т. к. при этом часто нет никакой заинтересованности и связи с больным человеком. Многие даже не знают, кому будет пересажен их орган.

Однако только решения, принятого донором-добровольцем, недостаточно. Необходимо оценить пра-

вильность принятого решения и возможный вред для здоровья донора. Эту оценку выполняют, как правило, специалисты трансплантационного центра, выступающие с патерналистических позиций. Патернализм в данном случае подразумевает отказ или неохотное согласие с желанием, мнением или действием человека в интересах другого человека. Патернализм вызывается соблюдением этических принципов милосердия и принципа «не навреди». Врач является третьим участником процесса трансплантации наряду с донором и реципиентом. Врач должен профессионально оценить приемлемость решения донора и быть уверенным, что нет противопоказаний к донорству, риска для здоровья донора, что волонтер компетентен, его альтруизм мотивирован, и что для реципиента трансплантация от живого неродственного донора является оптимальным способом лечения.

В случае отказа врачей использовать почку для трансплантации, необходимо открыто сообщить донору причину этого, а также указать центры, где могут быть приняты другие решения.

Таким образом, альтруизм, осознанное согласие, малый риск односторонней нефрэктомии, польза для больного человека делает живое неродственное донорство этически полностью оправданным. Невозможно по принципам морали запретить свободное решение донора дать свой орган больному человеку, если у того нет альтернативы.

Использование живых неродственных доноров оговаривается рядом условий: процесс должен быть легализован, трансплантационная бригада и реципиент должны быть уверены, что донорство носит альтруистический характер.

### Причина смерти — несовершенство законов

Одна из важнейших проблем современной трансплантологии — существенный недостаток донорских органов. Ежегодно в мире выполняется более 26 тыс. операций по трансплантации почки, и их количество неуклонно растет [3]. Но, несмотря на увеличение количества операций в абсолютных и относительных цифрах, отмечается рост листа ожидания. Почечный трансплантат получают лишь 15 % больных, которым необходима трансплантация почки. Из пациентов, стоящих в листе ожидания трансплантации сердца и/или печени ежегодно, не дождавшись операции, погибают более 20 % [10]. Ежегодная потребность России в операциях пересадки почек оценивается в 5–7 тысяч. Последние 5 лет в России выполнялось всего около 300 трансплантаций почки в год.

После начала до сих пор не законченного «дела трансплантологов» ситуация катастрофически ухудшилась. Вот данные по Москве:

- В 2003–2005 годах использованы органы 172 трупных доноров — в два раза меньше, чем в предыдущие годы. За первый квартал 2006 года изъяты органы всего у 19 доноров.

- Потенциальных доноров, погибших от травм или инсультов, в столице бывает до 1500 в год. Но их органы не изымаются: либо непригодны, либо врачи не хотят делать это из-за угрозы судебного преследования.
- В московском листе ожидания на пересадку почки стоит более 1000 человек, 66 ждут печень, еще 66 — сердце. По стране ожидающих тысячи, пересадки измеряются десятками [11].

Нищета российского здравоохранения — важная, но не единственная причина того, что сотни, а то и тысячи больных ежегодно умирают, не дождавсь подходящего донора. Для их спасения необходимо, прежде всего, законодательное решение вопросов трансплантации органов.

#### Литература

1. Григорьев Ю.И., Григорьев И.Ю., Истомина Л.Б. Правовые аспекты проведения некоторых видов биомедицинских и клинических экспериментов. Вестник новых медицинских технологий. 2001; 8: 3: 79-82.
2. Ивановский А.Я., Игнатъев В.И., Коротких Р.В. и др. Введение в биоэтику. М.: Прогресс-Традиция, 1998; 381.
3. Козлов С.П. Основные достижения в трансплантологии. Трансплантология и искусственные органы. 1998; 4: 3.
4. Мур Ф. История пересадок органов. М: Мир, 1973; 310.
5. Попова Л.М. Этические проблемы, возникающие при диагностике смерти мозга. Анестезиология и реаниматология 1992; 5-6: 69-72.
6. Розенталь Р.Л. Этические проблемы при трансплантации органов от живых доноров. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2001; 1: 42-47.
7. Розенталь Р., Соболев В., Сондоре А. Донорство в трансплантации органов. Рига: «Звайгзне», 1987; 167.
8. Bir V.J., Ramos T.L., Danovich G.V. Evaluation of living renal donors — a current practice of UNOS transplant centers. Transplantation 1995; 60: 322-327.
9. Chapman J.R., New B. Transplantation. In J.Chapman, M.Deierhoi, C.Wight. Organ and tissue donation for transplantation. London, 1997; 1-19.
10. Najarian J.S., Chavers D.V., McHagh L.E., Matas A.G. 20 years or more of follow up of living kidney donors. Lancet. 1992; 340: 807-810.
11. Squifflet J.P., Pirson Y., Poncelet A. Unrelated living kidney transplantation. Transplant Int., 1990; 3: 32-35.
11. Татьяна Батенёва, Верховный суд вновь отменил приговор по «делу врачей». «Известия науки», 30.03.2006.

# Динамика оценки медицинской общественностью результатов фармакоэпидемиологических исследований в России

В. И. Петров

ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Росздрава, г. Волгоград

Современный процесс реформирования затрагивает различные стороны российского общества, прежде всего, его социальную сферу. Проводится он и в здравоохранении. Основной смысл и направленность этих преобразований далеко не всегда встречает единодушное одобрение и понимание как со стороны медицинской общественности, так и общества в целом. Тем не менее, некоторые из нововведений ставят своей основной задачей реализацию и претворение в жизнь принципа рационального использования материальных ресурсов, в том числе лекарственных средств.

Безусловно, решение этой задачи является крайне актуальным, поскольку, несмотря на провозглашение социальных приоритетов во внутренней политике и декларацию о повышении финансирования здравоохранения, этого финансирования явно недостаточно.

Положение дел усугубляется и другими проблемами. Одной из них является хаотично складывающийся фармацевтический рынок, в условиях которого отсутствуют методология и практика оптимального выбора лекарственных препаратов, в том числе и при централизованном обеспечении. Достаточно часто имеющиеся средства тратятся на препараты, не обладающие доказанной эффективностью или имеющие существенно более дешевые генерические аналоги. Агрессивная маркетинговая политика фирм-производителей, с одной стороны, и отсутствие системных исследований в области рационального применения лекарственных средств (ЛС) при слабой мотивации у практикующих врачей и организаторов здравоохранения, с другой, приводят к тому, что зачастую стоимость лечения оказывается завышенной, а эффективность терапии недостаточной.

Все эти и другие проблемы, стоящие перед отечественным здравоохранением, необходимо решать. Поэтому, на наш взгляд, для решения сложных задач, связанных с реформированием отечественного здравоохранения, наряду с уже внедряющимися мерами административного характера, необходимо исполь-

зовать комплексный научный анализ, основанный не только на данных популяционной статистики, но и на концепции доказательной медицины в самом широком смысле этого понятия.

Данной концепции удовлетворяют разные виды научных исследований:

- описательные исследования — для формирования гипотез;
- аналитические исследования — для демонстрации зависимости между явлением и предполагаемой причиной;
- экспериментальные исследования — для демонстрации причинно-следственной связи (например, эффективности лечения);
- рандомизированные клинические исследования (РКИ) — для демонстрации эффективности и безопасности лечения.

Безусловно, РКИ, выполненные с учетом принципов медицины, основанной на доказательствах, являются «золотым» стандартом в оценке эффективности и безопасности терапии. Их результаты дают довольно четкие представления о действии препаратов и уже на ранних фазах позволяют выявить из них потенциально опасные.

Ярким примером сложности внедрения новых лекарств может послужить трагическое завершение в 2006 г. I фазы клинических испытаний препарата TGN1412, проводившейся в Великобритании контрактно-исследовательской организацией Paraxel по заказу разработчика — немецкой фармацевтической компании TeGenero. Этот препарат является моноклональным антителом и предназначен для регулирования иммунной системы при лечении таких болезней как лейкоз, ревматоидный артрит и рассеянный склероз. Клинические испытания проводились на основании результатов удачных лабораторных исследований на животных (в том числе и на обезьянах) и были согласованы со всеми контролирующими инстанциями. Одной из вероятных причин неожиданно-

Принципы классификации АТС

| Уровень | Код АТС  | Описание группы                                                    |
|---------|----------|--------------------------------------------------------------------|
| 1       | C        | Сердечно-сосудистая система (основная анатомическая группа)        |
| 2       | C03      | Мочегонные средства (основная терапевтическая группа)              |
| 3       | C03C     | Высокоактивные диуретики (терапевтическая подгруппа)               |
| 4       | C03C A   | Простые препараты сульфонамидов (химико-терапевтическая подгруппа) |
| 5       | C03C A01 | Фуросемид (химическая субстанция)                                  |

го эффекта препарата (отек и воспаление практически всех внутренних органов, развитие коматозного состояния) исследователи считают видовое отличие в реакции иммунной системы.

Однако далеко не у всех потенциально опасных препаратов удастся обнаружить их нежелательные эффекты в рамках проведения клинических исследований I–III фазы. Это становится возможным в силу их специфики. РКИ присущи такие недостатки, как далекий от реального «идеальный» контингент пациентов, ограничения по количеству участвующих пациентов, а также лимитированный период наблюдения. Все это не исключает возможности, что после прохождения клинических исследований препарат со скрытой потенциальной опасностью может стать доступным для широкого использования и без надлежащей системы контроля может нанести существенный вред большому числу пациентов.

Примерами такого использования ЛС могут послужить возникновение рака влагалища у девочек-подростков, матерям которых во время беременности назначался диэтилстильбэстрол, а также врожденные уродства, связанные с приемом талидомида. Связь между использованием указанных препаратов и развитием этих чудовищных побочных эффектов была выявлена, но с большим опозданием. После вполне успешных клинических исследований только в условиях реальной клинической практики удалось выявить побочные эффекты (рабдомиолиз), казалось бы, безопасного препарата церивастатина (липобая), а, следовательно, прекратить его использование.

Чтобы поставить заслон на пути продвижения в клинику подобных препаратов необходимо восполнить недостающие информационные звенья, присущие клиническим исследованиям. Для этого необходимо проведение других дополнительных исследований, базирующихся на принципах доказательной медицины. Этим требованиям соответствуют фармакоэпидемиологические исследования. С их помощью становится возможным учет многих факторов реальной практики: выявление влияния сопутствующей терапии и сопутствующих заболеваний, особенностей терапии пожилых пациентов, детей и беременных, оценка отдаленной клинической перспективы и ранее неизвестных эффектов ЛС (как благоприятных, так и нежелательных), определение взаимосвязи этих эффектов с приемом ЛС, а также

оценка риска и частоты развития выявленных эффектов в популяции.

Еще одним важным направлением, где могут оказаться востребованными результаты фармакоэпидемиологических исследований, является оценка качества фармакотерапии. В этом случае исследования могут выполняться в различных сферах, связанных с обращением ЛС: их производства, распределения, назначения врачами и использования пациентами. Изучение применения ЛС в обществе может осуществляться с точки зрения социальных, медицинских и экономических последствий.

Таким образом, в соответствии с общепринятым определением, фармакоэпидемиология изучает применение ЛС и их эффекты на уровне популяции или больших групп людей, используя эпидемиологические методы.

Методов фармакоэпидемиологических исследований несколько. Как правило, по дизайну — это неэкспериментальные исследования, по характеру получаемой информации различают описательные и аналитические, а по временному фактору — проспективные, ретроспективные и одномоментные.

Описательные исследования по характеру бывают количественные, в которых для унификации трактовки количественных характеристик применения ЛС используют международные системы, такие как АТС (*Anatomical Therapeutic Chemical*) и DDD (*Defined Daily Dose*), и качественные, в которых изучают критерии использования ЛС (продолжительность, рациональность выбора и т.д.).

Принцип классификации в соответствии с АТС предполагает 5-ступенчатую градацию при описании ЛС. Пример описания в соответствии с АТС фуросемида представлен в *табл. 1*.

Показатель DDD используется в качестве основной единицы потребления ЛС и представляет собой среднюю поддерживающую дозу, рассчитанную на пациента с массой тела 70 кг и нормальными функциями органов и систем. Существуют и другие системы, описывающие количество потребления ЛС, например, с помощью среднетерапевтических доз, а также с помощью готовых единиц ЛС, таких как упаковка, таблетка и т.д.

Среди качественных методов описательных фармакоэпидемиологических исследований выделяют «описание случая», «описание серии случаев» и «изучение долговременных тенденций».



Под описанием случая (*case report*) понимают единичное описание какого-либо исхода, чаще всего, связанного с приемом ЛС (например, нежелательная лекарственная реакция). В качестве исследователя могут выступать практикующие врачи, а также лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) различного уровня. Результаты подобного исследования имеют низкий уровень доказательности.

Описание серии случаев (*case series*), по сути, похоже на предыдущий метод, но в отличие от него описание исхода осуществляется несколькими исследователями. Уровень доказательности результатов этого метода также не высок.

Изучение долговременных тенденций (*analyses of secular trends*) предполагает сопоставление тенденций в использовании ЛС и частоты регистрации нежелательных явлений с последующей оценкой их взаимосвязи. Влияние индивидуальных факторов пациентов (возраст, пол, сопутствующие заболевания и т.д.) на вероятность развития изучаемого явления не учитывают.

К аналитическим исследованиям относят «случай–контроль», «когортные исследования» и «опросы». «Случай–контроль» (*case–control studies*), как правило, являются ретроспективными исследованиями. В контрольную группу отбираются пациенты, которые сходны по всем характеристикам с пациентами основной группы, за исключением исхода (осложнения) и частоты применения интересующего ЛС (рис. 1).

Когортные исследования, (*cohort studies*) заключаются в наблюдении за группой (когортой) пациентов, одна часть из которых использует определенный вид лечения, а другая — нет. Наблюдение осуществляется до развития определенного исхода (или исходов) у лиц, подвергавшихся воздействию фактора риска (в том числе, какого-либо вида терапии) (рис. 2).

Опросы (*surveys*) предусматривают использование специальных анкет (опросников), которые отличаются по своим характеристикам валидности и добротности. Они могут быть специфическими (относительно какой-то конкретной патологии) и неспецифически-

Рис. 1

Схема исследования «случай–контроль»

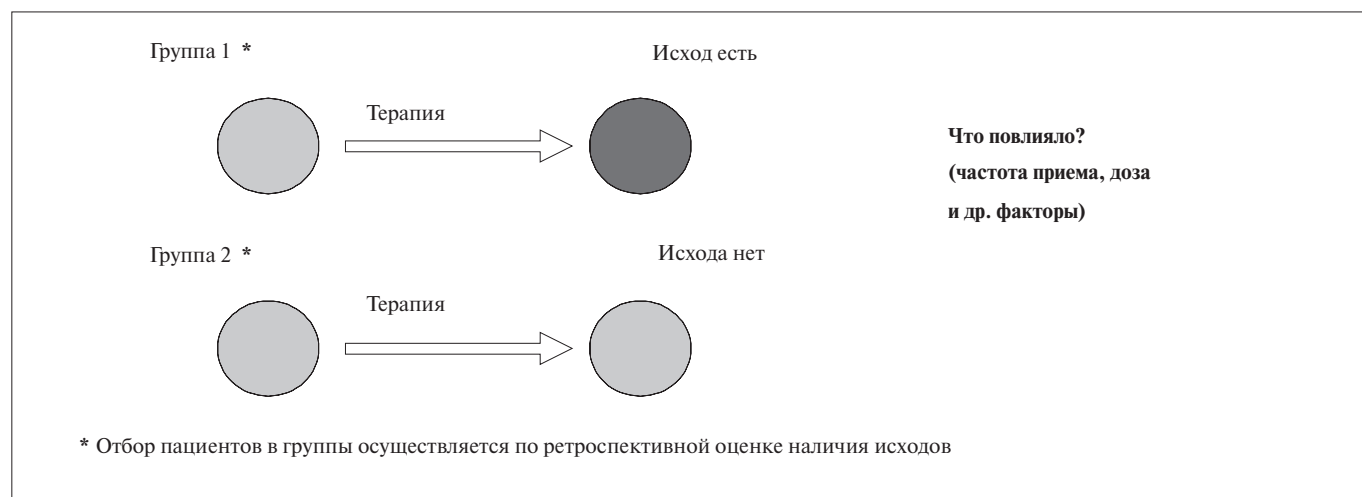
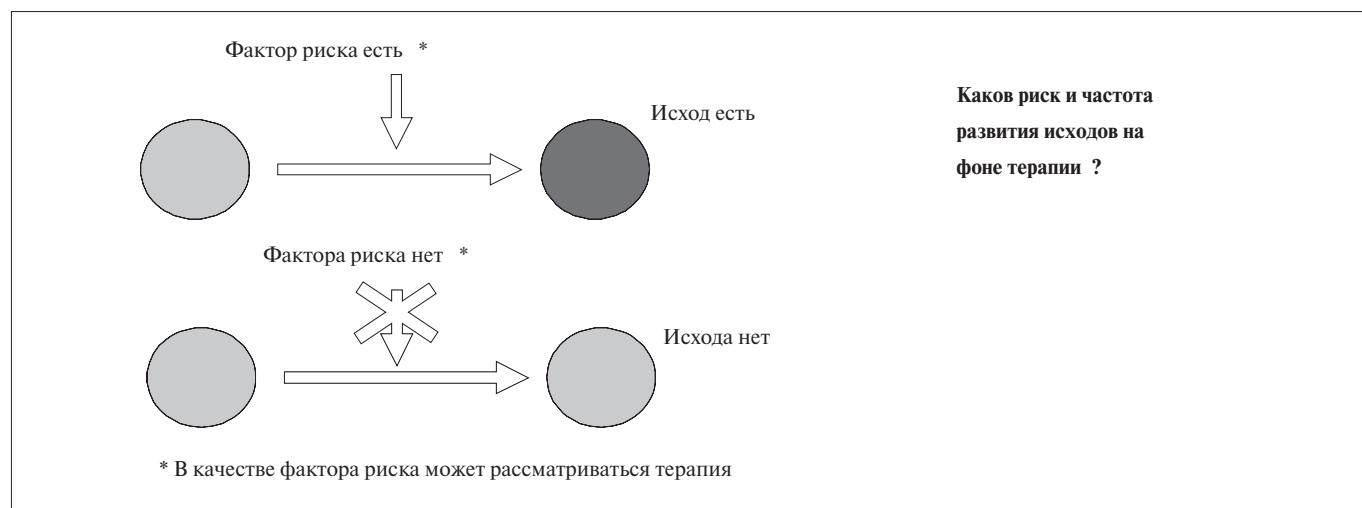


Рис. 2

Схема когортного исследования



ми (изучающими, например, общее качество жизни). По временным характеристикам опросы, как правило, бывают одномоментными.

К исследованиям по использованию ЛС относят «обзор и оценку использования ЛС», «обзоры потребления ЛС», и «программу использования ЛС».

При обзоре/оценке использования ЛС (*drug utilization review study*) в качестве критериев исследуются показания к назначению, рациональность выбора препаратов и режима дозирования, необходимость мониторинга, наличие эквивалентных по эффективности ЛС с лучшим профилем безопасности.

Обзоры потребления ЛС (*surveys of drug use*) позволяют получить количественные данные об использовании ЛС на разных уровнях (ЛПУ, область, государство).

Программа использования ЛС (*drug utilization review program*) представляет собой долгосрочный проект, направленный на улучшение качества лекарственной терапии. Пример алгоритма такой долгосрочной программы представлен на *рис. 3*.

Фармакоэпидемиологические исследования могут также изучать практические и экономические показатели лечебных подразделений различного уровня. К таким методам относятся ABC — и VEN-анализ.

**ABC-анализ** — метод оценки рационального использования денежных средств, основанный на распределении ЛС по 3 классам в соответствии с их годовым потреблением; позволяет получить точную объективную картину расходования средств лекарственного бюджета медицинского учреждения:

- 1-й класс А — 10-20 % препаратов от годовой потребности, на которые расходуется 75 % от финансирования на ЛС;
- 2-й класс В — 10-20 % препаратов, на которые расходуется 15 % от лекарственного бюджета;
- 3-й класс С — 60-80 % препаратов, на которые в сумме расходуется не более 10 % финансирования на ЛС.

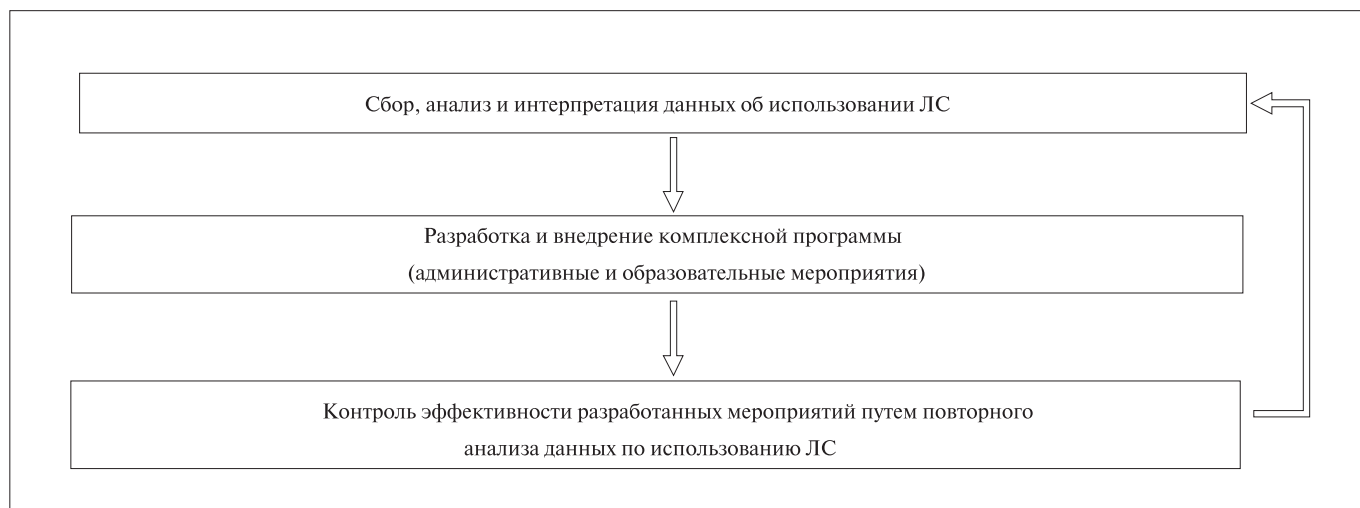
**VEN-анализ** — метод оценки эффективности использования ЛС; проводится параллельно с ABC-анализом и позволяет установить приоритеты отбора закупок ЛС в соответствии с их делением на жизненно важные, необходимые и второстепенные:

- жизненно важные (*vital*) — лекарства, важные для спасения жизни, имеющие опасный для жизни синдром отмены, постоянно необходимые для поддержания жизни.
- необходимые (*essential*) — лекарства, эффективные при лечении менее опасных, но серьезных заболеваний.
- второстепенные (*non-essential*) — лекарства для лечения легких заболеваний, лекарства сомнительной эффективности, дорогостоящие медикаменты с симптоматическими показаниями.

Такой значительный арсенал фармакоэпидемиологических методов позволяет проводить исследования в различных направлениях и отраслях медицинской науки. Кроме того, выполнение этих исследований зачастую инициируется утилитарными потребностями, возникающими на различных уровнях управления здравоохранением. В этой связи можно проследить определенную динамику как в направленности проводимых в России фармакоэпидемиологических исследований, так и в оценке их результатов. Несмотря на потребность в результатах фармакоэпидемиологического анализа и его актуальность для российского здравоохранения, в последнее время наблюдается тенденция снижения количества крупных исследований в этой области. По крайней мере, при анализе публикаций в отечественной периодической печати можно обнаружить, что максимальное количество крупных многоцентровых фармакоэпидемиологических исследований пришлось на период 2000—2003 гг. Среди них были работы, посвященные изучению фармакотерапии бронхиальной астмы, пневмонии, аллергических ринитов, заболеваний ЛОР-органов, артериальной гипертензии, хронич-

Рис. 3

Алгоритм долгосрочной программы использования ЛС



ческой сердечной недостаточности, гинекологических заболеваний, хирургической (сепсис) и психо-неврологической патологии. В дальнейшем отмечалось снижение количества сообщений о крупных фармакоэпидемиологических исследованиях.

Снижение количества фармакоэпидемиологических исследований, а, следовательно, и интереса к ним, с одной стороны, является свидетельством незавершенности реформ в сфере здравоохранения и, вероятно, отсутствия у управленцев от медицины мотивации к получению реальных данных об эффективности этих реформ. С другой стороны, данная динамика косвенно отражает стабилизационные процессы, отмечающиеся в настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке, которые связаны с введением в действие «ограничительных списков». Это повлекло за собой снижение мотивации некоторых крупных фирм к финансовой поддержке постмаркетинговых (в том числе и фармакоэпидемиологических) исследований производимых ими препаратов, которые и без этого занимают лидирующие позиции в структуре продаж.

Еще одной характерной тенденцией развития отечественных фармакоэпидемиологических исследований является их направленность. Как уже было сказано, основными объектами фармакоэпидемиологического изучения могут выступать потребление ЛС, особенности их использования, экономическая составляющая, а также терапевтическая эффективность и побочные эффекты лечения. Среди перечисленных направлений практически в большинстве анализируемых работ побочные эффекты лечения не являлись основной целью исследований, притом, что в стране не налажен четкий мониторинг осложнений фармакотерапии.

По мнению профессора *Ю. В. Муравьева*, если эффективность, как лицевую сторону медали, фармацевтические фирмы широко освещают и назойливо показывают, используя для этого все средства, то обратная сторона – безопасность, как правило, мало доступна всеобщему обозрению, к тому же, чтобы узнать о ней, необходим значительный период времени.

Практически все крупномасштабные фармакоэпидемиологические исследования были посвящены практике использования ЛС, а именно рациональности их выбора при различных нозологиях или эффективности. Так, в недавно проведенном масштабном эпидемиологическом и фармакоэпидемиологическом клиническом исследовании АТР (*Angina Treatment Pattern*) было показано, что в большинстве случаев в Российской Федерации отсутствует адекватный контроль липидного обмена у лиц с факторами риска ИБС и у пациентов со стабильной стенокардией, а также не проводится адекватная терапия гиперлипидемии современными лекарственными препаратами. Полученные в этом исследовании результаты, бесспорно, расширили познания в области использования гиполипидемических препаратов, которые, однако, как и

все другие лекарства, имеют побочные реакции. В частности, статины могут приводить (особенно при длительном применении) к нарушениям функции печени и миопатии. Гепатотоксические реакции возможны и при применении другого гиполипидемического препарата — ниацина. В этой связи актуальным является вопрос о распространенности и частоте этих эффектов в клинической практике применительно к российским условиям. Однако отечественных фармакоэпидемиологических исследований, изучивших безопасность применения гиполипидемических препаратов, нет.

В многочисленных отечественных фармакоэпидемиологических исследованиях изучена практика назначения антибактериальных препаратов при различных заболеваниях. Однако вопросам безопасности применения антибиотиков они не были посвящены.

Есть и положительные примеры. Так, стоит упомянуть об опубликованных в прошлом году результатах второй части исследования ПИФАГОР, в котором на основании опроса пациентов с артериальной гипертензией изучалась реальная практика использования антигипертензивных препаратов. В анкете этого исследования нашли отражение вопросы безопасности проводимой терапии, несмотря на то, что для сбора данных о нежелательных лекарственных проявлениях использовался метод субъективной оценки пациентов, результаты которого имеют не самую высокую степень достоверности. Тем не менее, это позволило хотя бы приблизительно судить о частоте и распространенности нежелательных эффектов.

Одно из отечественных фармакоэпидемиологических исследований, посвященное изучению антибактериальной фармакотерапии обострения хронических бронхитов, выявило ряд серьезных проблем, среди которых необоснованно частое назначение антибиотиков (*Козлов С. Н. и др., 2001*). Нерациональное использование и неоправданно частое назначение системных антибиотиков установлено и в исследовании по изучению фармакотерапии острого тонзиллофарингита (*Козлов С. Н. и др., 2004*).

Фармакоэпидемиологическое изучение острого синусита также продемонстрировало неадекватно высокую частоту использования антибактериальных препаратов, которые наиболее часто назначались врачами или использовались самими пациентами с целью профилактики (*Карнов О. И., 2000*). Такой подход, естественно, приводит к повышению стоимости лечения, не способствует снижению бактериальной резистентности и требует внедрения образовательных программ, которые, как свидетельствует опыт, позволяют обеспечить рациональное использование ЛС.

Вывод о необходимости проведения образовательных программ был сделан и по результатам фармакоэпидемиологических исследований, в которых изучалось лечение внебольничных пневмоний (*Козлов С. Н. и др., 2000*). Было показано, что наряду с необоснованно частым назначением антибиотиков существу-

ет проблема нерациональной тактики их использования. Выявлено неоправданно широкое и в принципе необоснованное, с позиции доказательной медицины, применение аминогликозидов (гентамицина) и ко-тримоксазола. Причем такая практика существует, несмотря на наличие письма Минздрава России, в котором использование гентамицина для лечения внебольничной пневмонии признается ошибочным.

Результаты отечественных фармакоэпидемиологических исследований (ФЭДА-2000), в которых изучалась фармакотерапия бронхиальной астмы, выявили еще одну важную проблему. Несмотря на рациональное в основном использование клинико-фармакологических групп препаратов, применяемых для лечения этого заболевания, их дозы были недостаточными для адекватной терапии (*Чучалин А. Г. и др., 2001*).

Важной особенностью отечественных фармакоэпидемиологических исследований является не только их отличие от результатов аналогичных зарубежных работ, но и выявление неоднородности изучаемых показателей в различных российских регионах. Так, результатами уже цитируемого исследования ПИФАГОР (*Белуш Ю. Б. и др., 2004*) было показано, что, несмотря на рекомендации о необходимости использования диуретиков и бета-адреноблокаторов в качестве средств I ряда терапии, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) используются врачами гораздо чаще. При повсеместной распространенности этой тенденции удельная доля иАПФ в структуре приверженности врачей в центре России выше, чем на востоке страны.

Сопоставление результатов этого крупного исследования с результатами подобных региональных работ, в частности, с нашими данными, обнаружило более час-

тое использование в российских регионах устаревших и потенциально опасных антигипертензивных препаратов (препараты короткого действия и производные раувольфии).

За последние несколько лет отмечается тенденция к выполнению менее масштабных, но более качественных исследований, изучающих не только распространенность ЛС и условия их использования, но и аспекты эффективности фармакотерапии, степени ее безопасности и экономической целесообразности.

Особый интерес представляют результаты фармакоэпидемиологических исследований в области сердечно-сосудистой патологии, аллергологии, пульмонологии и гастроэнтерологии, направленные на изучение работы первичного звена оказания медицинской помощи, а именно бригадами скорой помощи и врачами амбулаторно-поликлинического звена.

На примере фармакоэпидемиологического изучения заболеваний сердечно-сосудистой системы были выявлены особенности использования ЛС врачами скорой медицинской помощи (СМП). При лечении пациентов кардиологического профиля врачами линейных бригад СМП чаще всего назначались спазмолитические средства (миотропные спазмолитики) (*рис. 4*).

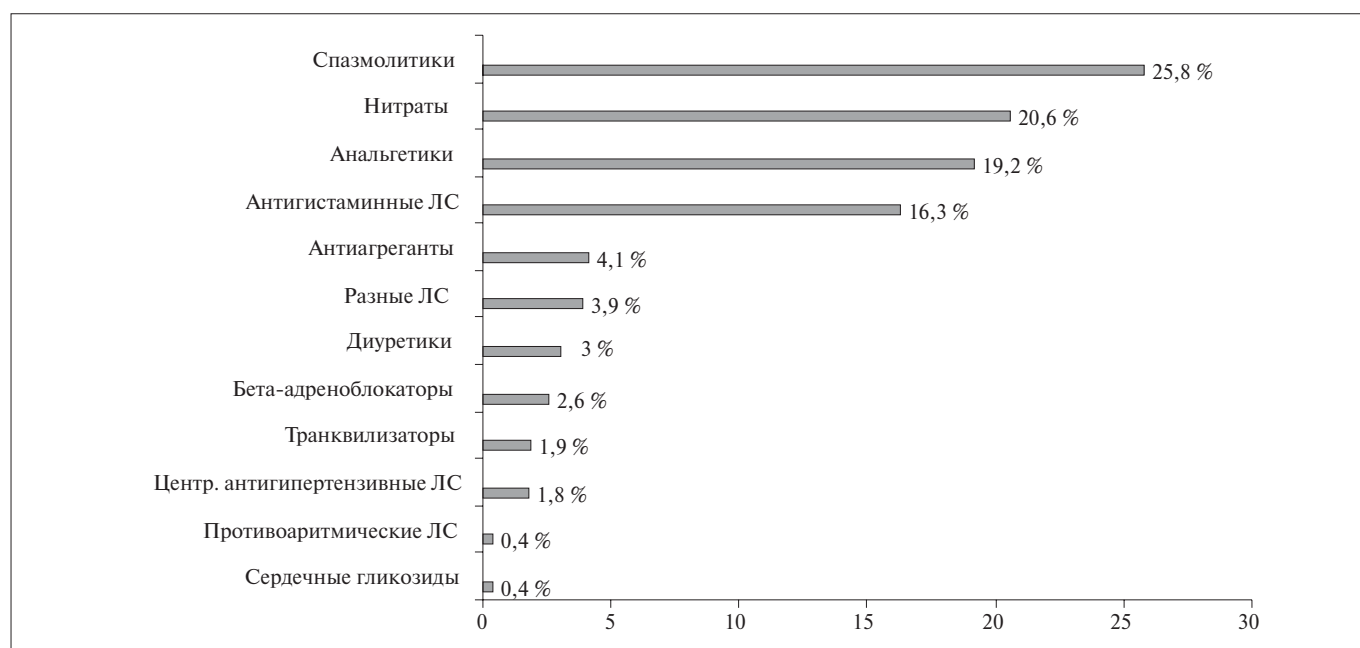
В то же время врачами специализированных бригад СМП чаще всего использовались анальгетические препараты (*рис. 5*).

Полученные данные позволили выявить факторы, влияющие на выбор тех или иных препаратов врачами СМП. Основными среди них являлись специальность врача, место его работы и стаж работы по специальности.

Кроме того, по результатам этого исследования были получены данные о рациональности выбора ЛС

Рис. 4

Структура использования ЛС линейными бригадами СМП у кардиологических больных





при назначении фармакотерапии больным кардиологического профиля. Так показано, что на долю анальгина приходилось 19,6 %, на долю парацетамола — 16 %, на кордиамин, сульфокамфокаин и корвалол в совокупности — 3,9 %. Таким образом, среди всех препаратов, назначаемых врачами СМП больным кардиологического профиля, доля препаратов с недоказанной эффективностью составила 39,5 % (рис. 6).

Данные ретроспективного описательного фармакоэпидемиологического исследования гипертонической болезни, в котором изучалась первичная медицинская документация 1966 пациентов с артериальной гипертонией (средний возраст 56,9 лет, продолжительность заболевания 5,6 лет, длительность непрерывной антигипертензивной терапии 8,9 мес.) выявили общую

структуру назначений антигипертензивных препаратов (рис. 7).

Показано, что на долю иАПФ приходилось 38,7 %, диуретики составили 20,4 %, бета-адреноблокаторы — 15 %, антагонисты кальция — 13,9 %, альфа-адреноблокаторы — 0,2 %, блокаторы ангиотензина II — 0,1 %. В целом, 1/4 часть всех назначений приходилась на устаревшие, малоэффективные и потенциально опасные ЛС, такие как препараты раувольфии и антигипертензивные препараты с короткой продолжительностью действия. Практически все клинико-фармакологические группы в значительной степени были представлены генериками. Эффективность терапии оценивалась по показателям снижения артериального давления и достижения его целевого уровня. Для ретроспективной

Рис. 5

Структура использования ЛС специализированными бригадами СМП у кардиологических больных

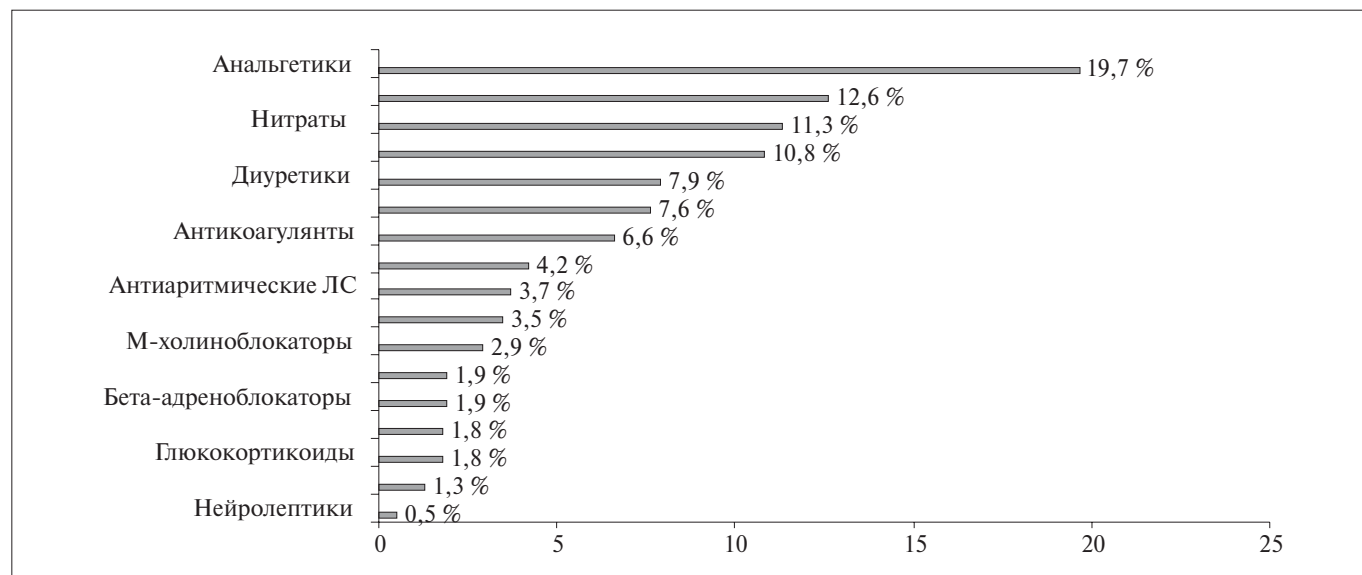


Рис. 6

Структура использования ЛС врачами СМП



оценки эффективности антигипертензивной терапии использовалась первичная документация пациентов, получавших однокомпонентную терапию.

Среди иАПФ преобладали препараты эналаприла. Они были представлены оригинальным препаратом ренитеком и в большей степени – генериками с коммерческими названиями: энап, энам, эднит и энала-

прил (рис. 8). Наиболее выраженное гипотензивное действие отмечалось у ренитека. Ему уступали показатели генериков, среди которых наименьшая эффективность была выявлена у энама. На фоне приема ренитека также отмечались наиболее высокие показатели достижения целевого уровня артериального давления.

Рис. 7

Общая структура назначений антигипертензивных препаратов

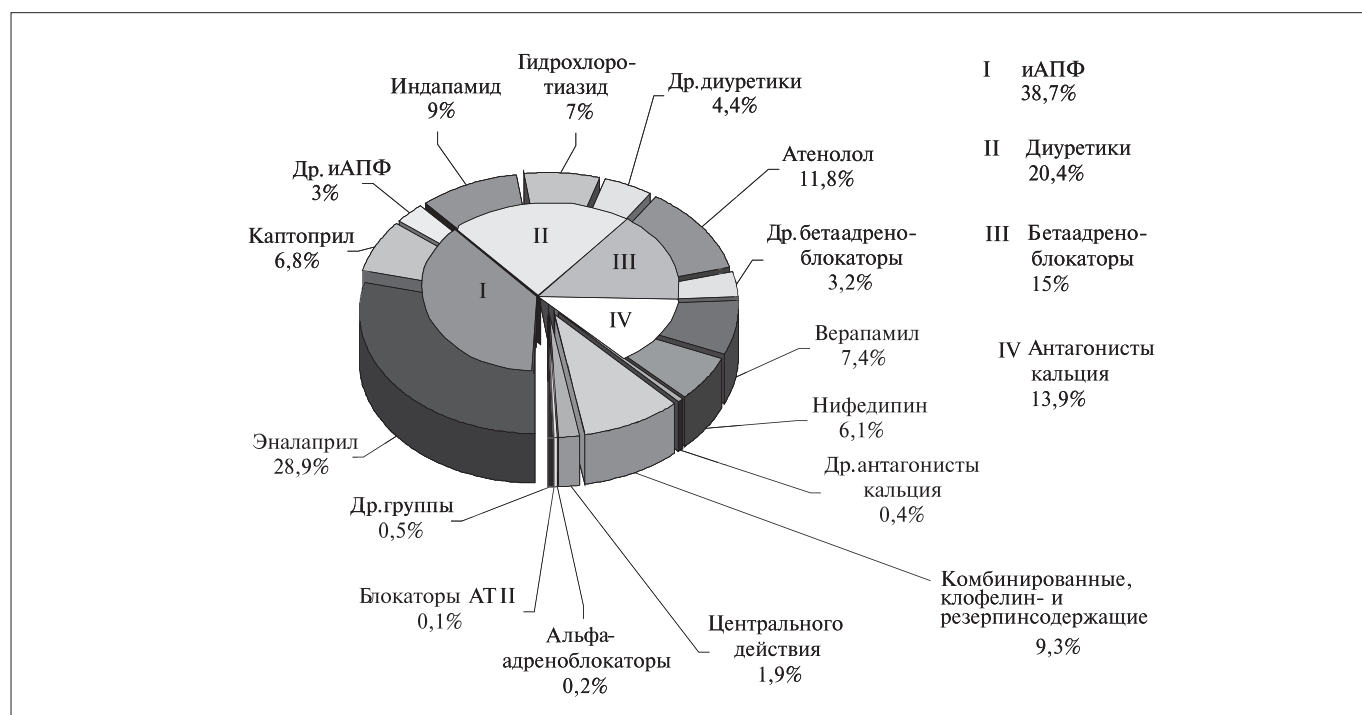
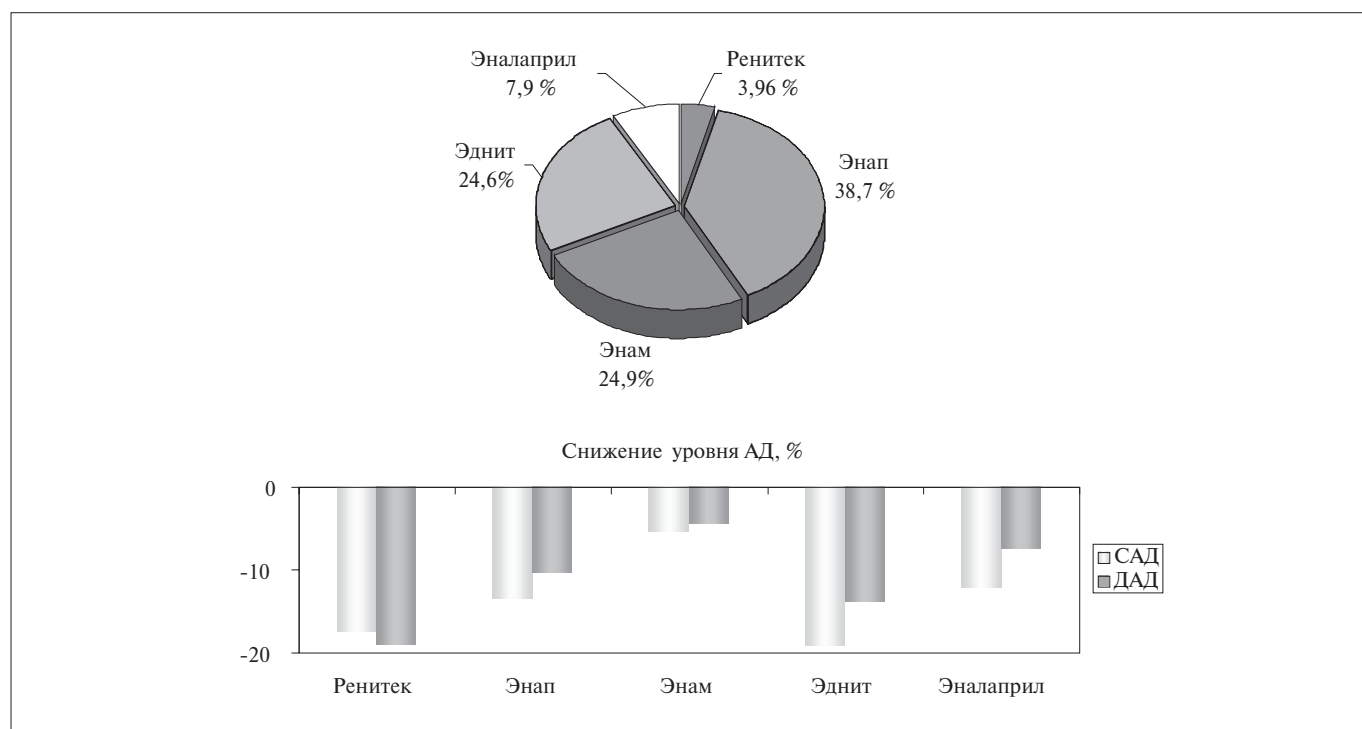
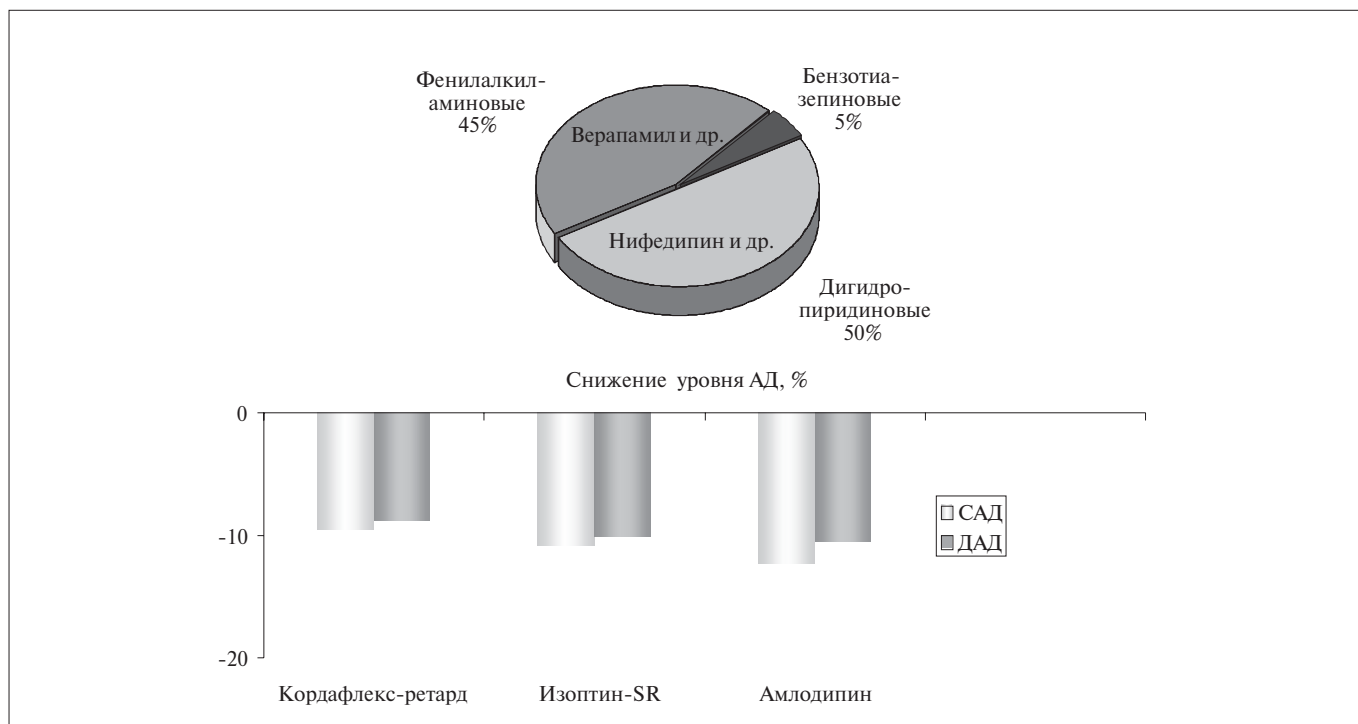


Рис. 8

Структура назначений иАПФ и оценка их терапевтической эффективности



Структура назначений антагонистов кальция и оценка их терапевтической эффективности



Диуретики были представлены препаратами индапамида – оригинальным препаратом арифоном (44,3 %) и генериком с коммерческим названием индапамид (13,7 %), а также препаратом гидрохлоротиазида – гипотиазидом (42 %). По выраженности гипотензивного действия и по достижению целевого уровня артериального давления эти препараты были сопоставимы.

Из бета-адреноблокаторов наиболее часто назначались препараты атенолола (97,1 %), представленные в основном его одноименными генериками. Другие бета-адреноблокаторы, такие как препараты метопролола и бисопролола, назначались крайне редко (2,9 %). Их терапевтическая эффективность значимо не отличалась от показателей препаратов из других групп.

Среди антагонистов кальция наиболее часто назначались короткодействующие формы верапамила и нифедипина (рис. 9). Поскольку назначение препаратов с коротким периодом действия не соответствует международным и национальным рекомендациям, данные об их терапевтической эффективности для дальнейшего анализа не использовались. Крайне редко назначались пролонгированные формы нифедипина, верапамила, а также новые препараты (например, амлодипин).

Таким образом, проведенные фармакоэпидемиологические исследования позволили оценить не только степень рациональности фармакотерапии в условиях первичного звена оказания медицинской помощи, но и использовать полученные данные для дальнейшего анализа. Результаты этих исследований могут также послужить для получения разнообразной клинко-фармакологической информации, а также для комплексного динамического анализа и оценки реальной клинической практики, необходимых для принятия своевременных и адекватных решений на различных уровнях.

Подводя итоги, можно констатировать, что одним из основных аспектов фармакоэпидемиологических исследований, проводимых в настоящее время, является оценка клинической эффективности различных терапевтических технологий. Кроме того, указанная концепция основывается на необходимости осуществлять медицинское образование и выбор стратегии лечения с учетом методологически безупречных исследований, включающих анализ стоимости, что, вероятно, обусловлено требованиями современного этапа развития российской медицины, а также особенностями мировоззрения российской медицинской общности.

# Результаты проведения фармакоэкономических анализов при лечении болезни Паркинсона агонистом дофаминовых рецепторов Мирапексом

Ю. Б. Белоусов<sup>1,3</sup>, Е. С. Чикина<sup>2</sup>, А. Б. Гехт<sup>2</sup>, Д. Ю. Белоусов<sup>3, 4</sup>

<sup>1</sup> — Кафедра клинической фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакокинетики ФУВ ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава, г. Москва

<sup>2</sup> — Кафедра неврологии и нейрохирургии ФУВ ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава, г. Москва

<sup>3</sup> — Российское общество клинических исследователей, г. Москва

<sup>4</sup> — ООО «Центр фармакоэкономических исследований, г. Москва

*Болезнь Паркинсона (БП) — хроническое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, встречающееся в среднем у 1 % населения. Все существующие в настоящее время медикаментозные методы лечения являются симптоматическими, правильно применяя которые можно уменьшить выраженность основных симптомов заболевания (брадикинезии, тремора покоя, ригидности аксиальной мускулатуры), отдалить появление или скорректировать имеющиеся дофаминергические осложнения, улучшить возможности социально-бытовой адаптации и качества жизни пациентов. Препараты леводопы в сочетании с ингибитором дофа-декарбоксилазы (мадопар, наком, тремонорм, синемет, синдопа) и агонисты дофаминовых рецепторов неэрголинового ряда (мирапекс, проноран, ропинирол, суманирол) являются в настоящее время основными классами противопаркинсонической терапии, которые могут назначаться в виде монотерапии или в комбинации друг с другом или с другими препаратами (ингибиторами МАО (В), амантадинами, холинолитиками, ингибиторами КОМТ). В связи со значительной дороговизной противопаркинсонических лекарственных средств, учитывая, что лечение пациента с БП должно быть постоянным и непрерывным во избежание резкого усиления симптоматики и возникновения акинетических кризов, а выбор врачом первого препарата и начальной дозы оказывает существенное влияние на длительность «медового месяца» терапии и скорость появления дофаминергических осложнений, необходимо проведение фармакоэкономических исследований в этой области.*

**Целью настоящего исследования** являлось проведение фармакоэкономических анализов «затраты/эффективность» (СЕА) и «затраты/полезность» (CUA) у пациентов с болезнью Паркинсона при добавлении к базисной терапии селективного агониста дофаминовых рецепторов мирапекса.

**Задачи исследования** включали в себя:

1. Изучение клинической эффективности базисной терапии и качества жизни пациентов с БП (группы «ранних» пациентов без препаратов леводопы и группы «поздних» пациентов с препаратами леводопы).
2. Изучение клинической эффективности сочетания мирапекса с базисной терапией у пациентов с БП (группы «ранних» пациентов без препаратов леводопы и группы «поздних» пациентов с препаратами леводопы).

допы и группы «поздних» пациентов с препаратами леводопы).

3. Определение стоимости лечения (базисной терапии и сочетания базисной терапии с мирапексом) у двух групп пациентов с БП.
4. Проведение фармакоэкономических анализов «стоимость/эффективность» и «стоимость/полезность» двух видов терапии (базисной и после добавления мирапекса) у двух групп пациентов с БП с расчетом QALY.

**Методология.** В данном исследовании сравниваемыми альтернативами были две группы пациентов с БП: 1-я группа — больные, не получающие леводопу в составе противопаркинсонической терапии («early patients» или «ранние пациенты»); 2-я группа — боль-



ные, получающие леводопу («advanced patients» или «поздние пациенты»). Помимо этого, сравнивались два вида лечения: базисная терапия без применения агонистов дофаминовых рецепторов (назначаемая пациентам в поликлиниках г. Москвы — «типичная практика» в 1999-2001 гг.) — схема I, и после добавления мирапекса к базисной терапии — схема II.

Проводилось открытое проспективное последовательное (сначала схема I, затем схема II) исследование длительностью 2 года, в течение которого пациенты амбулаторно 1 год получали базисную терапию без агонистов дофаминовых рецепторов, а затем к их лечению также в течение 1 года был добавлен мирапекс.

Для проведения анализа «затраты/эффективность» в качестве прямого клинического критерия эффективности была взята выраженность симптоматики по Unified Parkinson Disease Rating Scale — UPDRS [1] — II части («Activities of Daily Living») и III части («Motor Examination»), которые включают в себя 27 вопросов с рейтинговой оценкой от 0 баллов (отсутствие симптома) до 4 баллов (максимальная выраженность симптома) с суммой баллов 160. Эффективность терапии, с точки зрения предпочтения больного (для проведения анализа «стоимость/полезность»), была оценена с помощью специализированного опросника по качеству жизни для пациентов с БП — Parkinson's Disease Quality of Life Questionnaire — PDQ-39 [2], русифицированный перевод которого прошел адаптацию на Кафедре неврологии РГМУ, подтвердив надежность, объективность, воспроизводимость и чувствительность русской версии [3]. Опросник включает в себя 39 вопросов с рейтинговой оценкой каждого от 0 до 4 баллов, сгруппированных в 8 подшкал — общая подвижность («Mobility»), дневная активность («Activities of Daily Living»), эмоциональные проявления («Emotional wellbeing»), признаки («Stigma»), социальная поддержка («Social support»), познавательная деятельность («Cognitive impairment»), общение («Communication»), общий дискомфорт («Bodily discomfort»). Каждая из этих подшкал имела суммарную оценку от 0 баллов

(нет проблем) до 100 баллов (максимально выраженные проблемы), при этом за 100 %-ое «плохое» состояние принималось 800 баллов, а за 100 %-ое «хорошее» — 0 баллов.

### Изучение клинической эффективности терапии

Всего в исследование были включены 44 человека с БП, подтвержденной диагностическими критериями [4], из них было 22 мужчины и 22 женщины. Возраст больных составил от 42 до 77 лет (в среднем  $60,59 \pm 9,57$  года). Длительность заболевания была от полугода до 18 лет (в среднем  $4,8 \pm 4,6$  года). 1-я группа больных включала в себя 18 человек, 2-я группа — 26 человек.

Сравнительная характеристика групп пациентов приведена в *табл. 1*.

В состав базисной терапии в 1-й группе у 3 больных входил циклодол в дозе 6 мг/сутки, у 12 — мидантан в дозе  $266,7 \pm 65,1$  мг/сутки, остальные 3 пациента не получали антипаркинсонического лечения.

Во 2-й группе: 6 человек получали мадопар от 375 до 1250 мг/сутки (в среднем  $687,5 \pm 438,4$  мг/сутки); 20 человек получали наком от 250 до 1250 мг/сутки (в среднем  $512,5 \pm 280,7$  мг/сутки). Средняя длительность лечения препаратами леводопы составила  $4,8 \pm 4,5$  года (от 6 месяцев до 14 лет). Кроме того, 6 из 26 больных принимали циклодол в дозе 6 мг/сутки, а 3 — мидантан в дозе  $266,7 \pm 57,7$  мг/сутки.

При получении пациентами базисной терапии в течение 1 года у большинства больных имело место прогрессирование симптоматики и ухудшение качества жизни, что проявилось достоверным ( $p < 0,05$ ) увеличением баллов по клинической шкале UPDRS и по шкале качества жизни PDQ-39 (*табл. 2*). Необходимо отметить, что дозы всех принимаемых противопаркинсонических препаратов в этот период оставались стабильными, изменялось лишь состояние пациентов (выраженность симптоматики и качество жизни); также в течение этого года у пациентов не было отмечено каких-либо серьезных побочных эффектов

Таблица 1

Сравнительная клинико-демографическая характеристика больных

| Параметр                                                                        | 1-я группа     | 2-я группа      |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------|
| Число больных                                                                   | 18             | 26              |
| Пол:<br>мужчины<br>женщины                                                      | 8<br>10        | 14<br>12        |
| Возраст, годы (M±SD)                                                            | $58,3 \pm 7,7$ | $62,2 \pm 10,5$ |
| Длительность болезни, годы (M±SD)                                               | $2,6 \pm 1,1$  | $6,3 \pm 5,4$   |
| Форма БП:<br>дрожательно-ригидная<br>ригидно-дрожательная<br>акинетико-ригидная | 5<br>5<br>8    | 10<br>8<br>8    |
| Стадия БП по Hoehn&Yahr:<br>2-я<br>2,5-й<br>3-я                                 | 6<br>8<br>4    | 6<br>14<br>6    |

от получаемой терапии, что привело бы к назначению дополнительных препаратов. Это позволило максимально точно определить степень прогрессирования заболевания на фоне той базисной терапии, которую получали пациенты.

Как видно из *табл. 2*, у пациентов 1-й группы через 1 год получения базисной терапии отмечалось ухудшение состояния в среднем на 5,9% в год ( $p<0,05$ ) по шкале UPDRS (II/ III части) и на 10,6% в год по шкале PDQ-39 ( $p<0,01$ ), а у пациентов 2-й группы — соответственно, на 5% в год по шкале UPDRS и на 4,9% в год по шкале PDQ-39 (статистически недостоверно).

Далее пациентам назначался неэрготиновый агонист дофаминовых рецепторов мирапекс, начиная с дозы 0,125 мг 3 раза в день, с последующим постепенным еженедельным повышением дозы в зависимости от эффективности и переносимости препарата максимально до 4,5 мг в день (при хорошей переносимости препарата доза 4,5 мг достигалась через 7 недель). Критериями эффективности являлись уменьшение выраженности тремора покоя, ригидности, брадикинезии/гипокинезии. Возникавшие дозозависимые побочные эффекты (появление или усиление диски-

незий, ортостатическая гипотензия, головокружение, галлюцинации, тошнота, сонливость) были купированы снижением дозы мирапекса и/или леводопы (при необходимости). Прием других противопаркинсонических препаратов во время этапа подбора дозы и в течение всего периода наблюдения осуществлялся по прежней схеме.

Ни в одном случае не возникло серьезных побочных явлений, повлекших за собой необходимость госпитализации, дополнительных обследований или назначения дополнительных лекарственных средств.

Динамика клинического состояния пациентов обеих групп (суммарный балл UPDRS II и III частей) через 1 год после добавления мирапекса к базисной терапии представлена в *табл. 3*.

Влияние мирапекса на качество жизни пациентов обеих групп, оцениваемое по опроснику PDQ-39, представлено на *рис. 1 и 2*. Для анализа нами были взяты изменения суммарного балла PDQ-39, что оценивалось в абсолютных и относительных величинах (*табл. 4*). При этом принималось, что максимально количество баллов для каждой подшкалы равно 100 баллам, а для всей шкалы — 800 баллам (100%).

Динамика клинического состояния пациентов (по шкалам UPDRS и PDQ-39) на фоне получения базисной противопаркинсонической терапии

Таблица 2

| Группы пациентов  | UPDRS II часть, баллы | UPDRS III часть, баллы | UPDRS II/III части, баллы (%) | PDQ-39, суммарный балл (%) |
|-------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| 1-я группа (n=18) |                       |                        |                               |                            |
| Исходно (1)       | 14,7±5,1              | 36,8±8,1               | 51,5±12,3 (32,2%)             | 302,7±81,2 (37,8%)         |
| Через 1 год (2)   | 18,7±6,1              | 42,3±7,9               | 61,0±13,7 (38,1%)             | 387,5±94,5 (48,4%)         |
| p 1-2             | <0,05                 | <0,05                  | <0,05                         | <0,01                      |
| 2-я группа (n=26) |                       |                        |                               |                            |
| Исходно (1)       | 16,5±5,4              | 38,4±10,2              | 54,9±15,1 (34,3%)             | 286,2±82,2 (35,8%)         |
| Через 1 год (2)   | 18,8±6,2              | 44,0±9,6               | 62,8±14,6 (39,3%)             | 325,2±97,2 (40,7%)         |
| p 1-2             | —                     | <0,05                  | —                             | —                          |

Изменение суммарного балла UPDRS (II/III части) в обеих группах пациентов с болезнью Паркинсона при добавлении мирапекса к базисной терапии

Таблица 3

| Группа пациентов | Базисная терапия (схема I) |      | Базисная терапия + мирапекс (схема II) |      | Улучшение |
|------------------|----------------------------|------|----------------------------------------|------|-----------|
|                  | баллы (M±SD)               | %    | баллы (M±SD)                           | %    |           |
| 1-я              | 61,0±11,7                  | 38,1 | 41,4±10,3*                             | 25,9 | 12,2      |
| 2-я              | 62,8±14,6                  | 39,3 | 40,1±14,3*                             | 25,1 | 14,2      |

Примечание. \* — достоверное ( $p<0,01$ ) отличие между пациентами обеих групп

Изменение суммарного балла по PDQ-39 в обеих группах пациентов с болезнью Паркинсона при добавлении мирапекса к базисной терапии

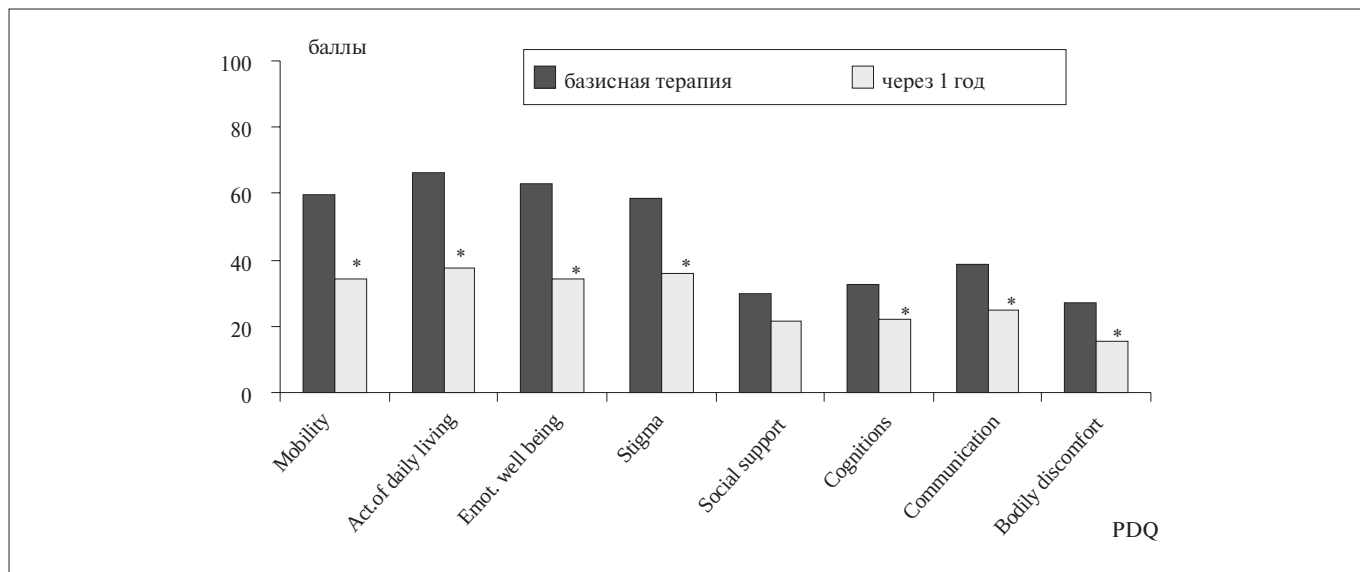
Таблица 4

| Группа пациентов | Базисная терапия (схема I) |      | Базисная терапия + мирапекс (схема II) |      | Улучшение |
|------------------|----------------------------|------|----------------------------------------|------|-----------|
|                  | баллы (M±SD)               | %    | баллы (M±SD)                           | %    |           |
| 1-я              | 387,5±94,5                 | 48,4 | 226,1±78,3*                            | 28,3 | 20,1      |
| 2-я              | 325,2±97,2                 | 40,7 | 232,2±91,7*                            | 29   | 11,7      |

Примечание. \* — достоверное ( $p<0,001$ ) отличие между пациентами обеих групп

Рис. 1

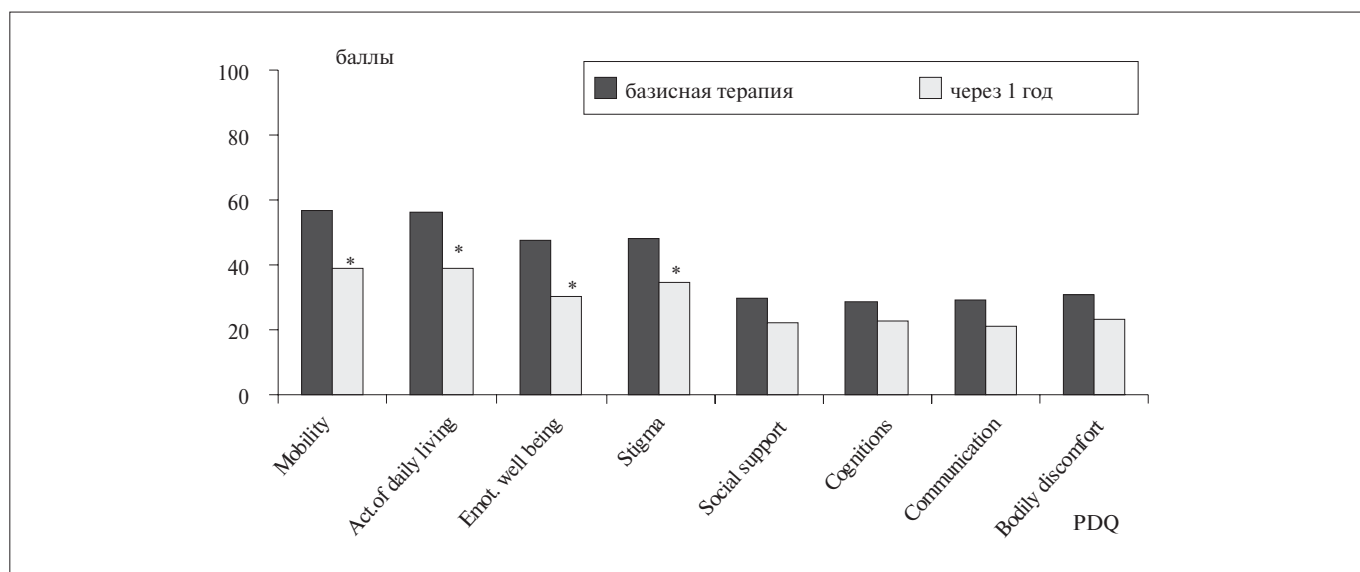
Динамика показателей качества жизни по шкале PDQ-39 через один год после добавления мирапекса к базисной противопаркинсонической терапии пациентов, не принимавших ранее препаратов леводопы (1-я группа)



Примечание. \* —  $p < 0,05$

Рис. 2

Динамика показателей качества жизни по шкале PDQ-39 через один год после добавления мирапекса к базисной противопаркинсонической терапии пациентов, принимавших ранее препараты леводопы (2-я группа)



Примечание. \* —  $p < 0,05$

### Определение стоимости лечения

Как известно, стоимость заболевания складывается из прямой медицинской, косвенной и нематериальной стоимостей. При проведении данного анализа учитывались только прямая и нематериальная (изменение качества жизни) стоимости, а косвенная стоимость (расходы родственников на содержание и уход за пациентом, потери в семейном бюджете вследствие раннего выхода на пенсию или вследствие инвалидизации больного) в расчет не бралась.

Так как все затраты на лекарства осуществлялись из федерального бюджета без привлечения собственных средств пациентов, то стоимость препаратов рассчитывали, исходя из оптовых отпускных цен фирм-производителей препаратов для крупных дистрибьюторов российского фармацевтического рынка, осуществляющих поставки лекарств в аптеки, поликлиники по состоянию на 01.05.02 г. Проводили расчет стоимости лечения в день на одного пациента, получающего базисную терапию (схема I) и при добавлении к ней мирапекса (схема II). Для перевода всех стоимостей в одну валюту использовался курс 31,2 руб. за 1 американский дол-

Таблица 5

Расчет стоимости средних суточных доз противопаркинсонических препаратов при разных схемах терапии в двух группах больных

| Параметр                                                | Наком                      | Мадопар                    | Мирапекс     | Циклодол   | Мидантан                 |
|---------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------|------------|--------------------------|
| Число таблеток в упаковке                               | 100                        | 100                        | 30           | 50         | 100                      |
| Количество препарата в таблетке, мг.                    | 250/25                     | 200/50                     | 1            | 2          | 100                      |
| Стоимость упаковки, усл. ед.                            | 31,4                       | 42,08                      | 49,5         | 0,33       | 1,8                      |
| Стоимость таблетки, усл. ед.                            | 0,314                      | 0,4208                     | 1,65         | 0,0066     | 0,018                    |
| 1-я группа (n=18)                                       |                            |                            |              |            |                          |
| Суточная доза, мг.<br>схема I (M±SD)<br>схема II (M±SD) |                            |                            | —<br>2,4±1,1 | 6,0<br>6,0 | 266,7±65,1<br>266,7±65,1 |
| Стоимость суточной дозы схемы I, усл. ед.               |                            |                            | —            | 0,0198     | 0,048                    |
| Стоимость суточной дозы схемы II, усл. ед.              |                            |                            | 3,96         | 0,0198     | 0,048                    |
| 2-я группа (n=26)                                       |                            |                            |              |            |                          |
| Суточная доза, мг. схема I (M±SD)<br>схема II (M±SD)    | 512,5±280,7<br>393,8±244,3 | 687,5±438,4<br>666,7±368,0 | —<br>3,6±1,1 | 6,0<br>6,0 | 266,7±57,7<br>266,7±57,7 |
| Стоимость суточной дозы схемы I, усл. ед.               | 0,6437                     | 1,1571                     | —            | 0,0198     | 0,048                    |
| Стоимость суточной дозы схемы II, усл. ед.              | 0,4946                     | 1,1221                     | 5,9          | 0,0198     | 0,048                    |

лар (1 усл. ед.). Подробный расчет стоимости средних суточных доз препаратов приведен в табл. 5.

Расчет стоимости лечения проводился следующим образом.

Для 1-й группы:

- Стоимость *схемы I* = Стоимость сопутствующей терапии;
- Стоимость *схемы II* = Стоимость сопутствующей терапии + Стоимость мирапекса, где:
  - Стоимость сопутствующей терапии = (Стоимость средней суточной дозы циклодола × число пациентов, получающих циклодол + Стоимость средней суточной дозы мидантана × число пациентов, получающих мидантан) / общее число пациентов;
  - Стоимость мирапекса = Стоимость средней суточной дозы мирапекса.

Для 2-й группы:

- Стоимость *схемы I* = Стоимость сопутствующей терапии + Стоимость дофасодержащих препаратов базисной терапии;
- Стоимость *схемы II* = Стоимость сопутствующей терапии + Стоимость мирапекса + Стоимость препаратов леводопы после назначения мирапекса, где:
  - Стоимость препаратов леводопы = (Стоимость средней суточной дозы накома × число пациентов, получающих наком + Стоимость средней суточной дозы мадопара × число пациентов, получающих мадопар) / общее число пациентов;
  - Стоимость сопутствующей терапии = (Стоимость средней суточной дозы циклодола ×

число пациентов, получающих циклодол + Стоимость средней суточной дозы мидантана × число пациентов, получающих мидантан) / общее число пациентов;

- Стоимость мирапекса = Стоимость средней суточной дозы мирапекса.

Кроме того, рассчитывали стоимость лечения одного пациента в течение года. В этом случае учитывали стоимость подбора новой схемы терапии, и формула выглядела следующим образом:

- Стоимость *схемы II* = Стоимость сопутствующей терапии + Стоимость мирапекса + Стоимость препаратов леводопы после назначения мирапекса + Стоимость подбора терапии (обследования + консультации врача).

Прямые затраты на подбор оптимальной дозы мирапекса в нашем исследовании включали стоимость консультаций невропатолога (первичный и повторные осмотры) и стоимость необходимых обследований (исходя из возможных побочных эффектов), рассчитанные согласно «Тарифам на московские городские стандарты амбулаторной помощи для взрослого населения по программе ОМС» на 2002 г. Подробный расчет приведен в табл. 6.

В соответствии с этими данными были произведены расчеты.

Для пациентов 1-й группы:

- Стоимость сопутствующей терапии =  $(0,0198 \times 3 + 0,048 \times 12) / 18 = 0,035$  усл. ед. в день на одного пациента.
- Дозы сопутствующей терапии не изменялись в процессе наблюдения.

- Стоимость мирепекса = 3,96 усл. ед. в день на одного пациента.

Для пациентов 2-й группы:

- Стоимость препаратов леводопы базисной терапии =  $(0,6437 \times 20 + 1,1571 \times 6) / 26 = 0,76$  усл. ед. в день на одного пациента.
- Стоимость препаратов леводопы после назначения мирепекса =  $(0,4946 \times 20 + 1,1221 \times 6) / 26 = 0,64$  усл. ед. в день на одного пациента.
- Стоимость сопутствующей терапии =  $(0,0198 \times 6 + 0,048 \times 3) / 26 = 0,01$  усл. ед. в день на 1 пациента.
- Дозы сопутствующей терапии не изменялись в процессе наблюдения.
- Стоимость мирепекса = 5,9 усл. ед. в день на одного пациента.

Согласно ОСТу по проведению клинико-экономических исследований [5], при расчете годовых затрат проводилось дисконтирование (коэффициент дисконтирования 5 %), а для 2-й схемы для двух групп пациентов также были учтены затраты на этап подбора новой схемы лечения (табл. 7) с учетом поправочного коэффициента для тарифов ОМС (коэффициент равен 3).

Было получено, что для 1-й группы пациентов стоимость базисной терапии в год составила 13,42 усл. ед., или 418,7 руб., а при добавлении мирепекса — 1544,29 усл. ед., или 48181,8 руб. Для пациентов 2-й группы стоимость базисной терапии в год составила 295,1 усл. ед., или 9207,1 руб., а при добавлении мирепекса — 2526,98 усл. ед., или 78841,8 руб.

### Фармакоэкономический анализ «затраты/эффективность»

Нами проводился фармакоэкономический анализ «затраты/эффективность», где для каждой схемы лечения для двух групп пациентов определялось соотношение «затраты/эффективность» и показатель приращение эффективности затрат, который показал, сколько «стоит» достижение одной дополнительной единицы эффективности (в нашем исследовании это 1 % по шкале UPDRS сумме II и III частей, что соответствует 1,6 балла). Расчеты для двух схем терапии проводились по стандартным формулам для анализов «затраты/эффективность», «затраты/полезность», расчета QALY [5, 6, 7, 8] на 1 год лечения.

Результаты для обеих групп пациентов приведены в табл. 8.

Как видно из табл. 8, итоговый показатель анализа «затраты/эффективность» для базисной терапии имеет отрицательную величину для обеих групп пациентов, но это не означает, что базисная терапия (с леводопой или без) вообще экономически несостоятельна. Это лишь отражение прогрессирования заболевания (см. табл. 3). Болезнь Паркинсона нельзя вылечить (по крайней мере, существующими в настоящее время препаратами); можно лишь попытаться замедлить прогрессирование, и отрицательный показатель как раз свидетельствует о том, что в случае базисной терапии («типичной практики») продолжилось прогрессирование заболевания.

Таблица 6

Прямые затраты на этапе подбора оптимальной дозы мирепекса в расчете на одного пациента в двух группах больных

| Обследование                  | 1-я группа |                               |                       | 2-я группа |                               |                       |
|-------------------------------|------------|-------------------------------|-----------------------|------------|-------------------------------|-----------------------|
|                               | Число      | Стоимость одной единицы, руб. | Общая стоимость, руб. | Число      | Стоимость одной единицы, руб. | Общая стоимость, руб. |
| Электрокардиография           | 2          | 13,8                          | 27,7                  | 2          | 13,8                          | 27,7                  |
| Биохимический анализ крови    | 2          | 14,8                          | 29,5                  | 2          | 14,8                          | 29,5                  |
| Клинический анализ крови      | 2          | 15,2                          | 30,3                  | 2          | 15,2                          | 30,3                  |
| Клинический анализ мочи       | 1          | 4,6                           | 4,6                   | 1          | 4,6                           | 4,6                   |
| Консультация врача: первичная | 1          | 12,7                          | 12,7                  | 1          | 12,7                          | 12,7                  |
| повторная                     | 5,2±1,3    | 8,5                           | 44,2                  | 7,2±1,3    | 8,5                           | 61,2                  |
| Всего: руб.                   |            |                               | 149                   |            |                               | 166                   |
| усл. ед.                      |            |                               | 4,8                   |            |                               | 5,3                   |

Таблица 7

Сравнительная стоимость двух схем терапии у двух групп пациентов с болезнью Паркинсона

| Стоимость на 1 пациента, усл. ед.           | 1-я группа пациентов                               | 2-я группа пациентов                               |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Базисная терапия                            |                                                    |                                                    |
| В день                                      | 0,035                                              | 0,76+0,01=0,77                                     |
| За 1 год                                    | $(0,035 \times 365) + 5\% = 13,42$                 | $(0,77 \times 365) + 5\% = 295,10$                 |
| При добавлении мирепекса к базисной терапии |                                                    |                                                    |
| В день                                      | 0,035+3,96=3,99                                    | 0,64+0,01+5,9=6,55                                 |
| За 1 год                                    | $(3,99 \times 365 + 4,8 \times 3) + 5\% = 1544,29$ | $(6,55 \times 365 + 5,3 \times 3) + 5\% = 2526,98$ |



При проведении анализа «затраты/эффективность» для другой схемы лечения (сочетание базисной терапии с мирапексом) итоговый показатель стал положительным для обеих групп пациентов, при этом его значение было в 1,4 раза меньше для пациентов 1-й группы. Было проанализировано, сколько «стоит» изменение симптоматики при изменении лекарственной терапии пациентов. Было получено, что для пациентов 1-й группы улучшение симптоматики на 1 % по шкале UPDRS «стоит» в 1,25 раза меньше, чем для пациентов 2-й группы (125,48 у. е./%UPDRS и 157,17 у. е./%UPDRS соответственно).

#### Фармакоэкономический анализ «затраты/полезность»

Аналогичные расчеты были произведены для пациентов обеих групп при проведении анализа «затраты/полезность». Критерием «полезности» был суммарный балл по шкале качества жизни PDQ-39, а показатель приращения эффективности затрат в данном случае отражал, сколько «стоит» достижение одной дополнительной «единицы полезности» (в нашем исследовании это уменьшение суммарного балла по шкале качества жизни PDQ-39 на 1 %, что соответствовало 8 баллам). Результаты представлены в *табл. 9*.

Показатель анализа «затраты/полезность» при получении пациентами обеих групп базисной терапии имеет отрицательную величину, что объясняется ухудшением качества жизни вместе с усилением симптоматики по мере прогрессирования заболевания. Соотношение «затраты/полезность» при сочетании базисной терапии с мирапексом в 2,8 раза меньше

для пациентов 1-й группы (76,83 усл. ед./% PDQ-39 и 215,98 усл. ед./% PDQ-39 соответственно), а анализ инкрементального показателя приращения эффективности затрат показал, что для пациентов 1-й группы улучшение качества жизни на 1 % по шкале PDQ-39 «стоило» в 2,5 раза меньше, чем для пациентов 2-й группы.

Далее можно рассчитать стоимость QALY (Quality Adjusted Life Year) для пациентов 1-й и 2-й групп при добавлении мирапекса к базисной терапии.

Мы получим, что пациенты 1-й группы прожили 1 год базисной терапии с качеством жизни 0,516, или 51,6 % (100 % — 48,4 %), поскольку чем меньше баллов по шкале PDQ-39 имеет пациент, тем лучше у него качество жизни, а 1 год после добавления мирапекса — с качеством жизни 0,717, или 71,7 % (100 % — 28,3 %). Всего пациенты 1-й группы прожили 2 года с суммарным качеством жизни 1,233 QALY (0,516 + 0,717 = 1,233). При этом затраты за 2 года составили 13,42 + 1544,29 = 1557,71 усл. ед.

Таким образом, для пациентов 1-й группы:

**стоимость QALY = 1557,71/1,233 = 1263,35 усл. ед., или 39 416,5 руб.**

Произведя аналогичные расчеты для пациентов 2-й группы, получим следующее:

1 год базисной терапии пациенты прожили с качеством жизни 0,593, или 59,3 % (100 % — 40,7 %), 1 год после добавления мирапекса — с качеством жизни 0,710, или 71,0 % (100 % — 29 %), всего — 2 года с суммарным качеством жизни 1,303 QALY (0,593 + 0,710 = 1,303). При этом затраты за 2 года составили 295,10 + 2526,98 = 2822,08 усл. ед.

Результаты анализа «затраты/эффективность» двух схем терапии у двух групп пациентов с болезнью Паркинсона

| Схемы лечения, усл. ед./% UPDRS                           | 1-я группа пациентов      | 2-я группа пациентов       |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Базисная терапия                                          | 13,42/32,2-38,1=— 2,27    | 295,10/34,3-39,3=— 59,02   |
| Базисная терапия+мирапекс                                 | 1544,29/38,1-25,9=126,58  | 2526,98/39,3-25,1=177,96   |
| Расчет приращения эффективности затрат при замене терапии | 1544,29-13,42/12,2=125,48 | 2526,98-295,10/14,2=157,17 |

Таблица 8

Результаты анализа «затраты/полезность» двух схем терапии у двух групп пациентов с болезнью Паркинсона

| Схемы лечения, усл. ед./% PDQ-39                          | 1-я группа пациентов     | 2-я группа пациентов       |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------|
| Базисная терапия                                          | 13,42/37,8-48,4=— 1,27   | 295,10/35,8-40,7=— 60,22   |
| Базисная терапия+мирапекс                                 | 1544,29/48,4-28,3=76,83  | 2526,98/40,7-29,0=215,98   |
| Расчет приращения эффективности затрат при замене терапии | 1544,29-13,42/20,1=76,16 | 2526,98-295,10/11,7=190,76 |

Таблица 9

Таким образом, для пациентов 2-й группы:  
**стоимость QALY** =  $2822,08/1,303 = 2165,83$  усл. ед.,  
**или 67573,9 руб.**

### Результаты и обсуждение

При анализе эффективности «типичной практики» болезни Паркинсона (типичной в г. Москве в 1999–2001 гг., когда проводился сбор материала), мы пытались решить вечный вопрос любого фармакоэкономического исследования: что лучше — лечить плохо, но дешево, или хорошо, но дорого? Ответ всегда зависит от позиции задающего вопрос. Если взглянуть на проблему глазами главного врача лечебного учреждения или начальника территориального управления здравоохранения, пытающихся свести доходную и расходную части бюджета, ответ, казалось бы, очевиден: болезнь Паркинсона все равно прогрессирует, зачем лечить пациента на 9207,1 руб. (295,1 усл. ед.) в год, если можно обойтись всего 418,7 руб. (13,42 усл. ед.), и не важно, что при этом лечении в условиях «типичной практики» часть пациентов вообще не получает никаких лекарств? Если с позиции больного — лучше конечно, лечить тем, что ему поможет. Однако не все так просто. Скорость прогрессирования симптоматики зависит от той терапии, которую получает пациент. Если нет лечения, то мы наблюдаем быстрое, ничем не сдерживаемое ухудшение состояния (при изначально более чем 80 % дефиците дофамина). Но даже леводопа («золотой стандарт») — не панацея: болезнь все равно прогрессирует, а увеличение дозы далеко не всегда безопасно и редко приводит к желаемому улучшению состояния надолго. Кроме того, скорость наступления лекарственных осложнений от леводопы зависит от сроков лечения и дозы.

Пациенты в нашем исследовании, не получающие леводопы (своеобразной заместительной терапии при недостаточной выработке в организме собственного дофамина), имели большие темпы прогрессирования заболевания и более быстрое ухудшение качества жизни, чем получавшие леводопу пациенты (табл. 2). Добавление мирепекса изменило эту ситуацию, и мы увидели отчетливое улучшение состояния пациентов обеих групп. Причем если выраженность симптоматики уменьшилась примерно одинаково для пациентов 1-й и 2-й групп (на 12,2 % и 14,2 % UPDRS соответственно), то качество жизни для пациентов 1-й группы улучшилось на 20,1 %, а для 2-й группы — только на 11,7 % шкалы PDQ-39 (табл. 3, 4).

Улучшение состояния сопровождалось значительным удорожанием стоимости лечения. Стоимость базисной терапии у пациентов, получавших препараты леводопы, была в 22 раза больше, чем у пациентов, не получавших препаратов леводопы. Добавление к базисной терапии мирепекса привело к существенному увеличению стоимости лечения (в 115 раз в 1-й группе пациентов и в 8,6 раза во 2-й группе пациентов), при

этом стоимость годового лечения пациентов 2-й группы стала лишь в 1,6 раза больше, чем стоимость лечения пациентов 1-й группы (табл. 7). В данной ситуации перед организатором здравоохранения опять может возникнуть дилемма — при назначении мирепекса пациентам с БП, не получавшим ранее леводопы, стоимость лечения (а значит, и расходы учреждения здравоохранения) возрастут в 115 раз, тогда как при назначении мирепекса тем, кто уже получает леводопу — только в 8,6 раза. Что же делать: назначать всем или не назначать никому? Правильно решить эту проблему смогут только фармакоэкономические исследования, учитывающие соотношение затрат, эффективности и полезности.

В результате таких исследований мы получили, что назначение мирепекса пациентам, не получавшим ранее леводопу, в 1,25 раза более экономично и 2,5 раза более «полезно» (125,48 усл. ед./ % UPDRS и 76,16 усл. ед./ % PDQ-39 соответственно), чем для пациентов с леводопой (157,17 усл. ед./ % UPDRS и 190,76 усл. ед./ % PDQ-39, соответственно). Расчет QALY показал, что год «качественной» жизни при назначении мирепекса у пациентов с БП до леводопы обходится дешевле (1263,35 усл. ед.), чем при применении мирепекса вместе с леводопой (2165,83 усл. ед.). Учитывая, что целью назначения лекарств является все-таки максимально возможное улучшение состояния пациента, с точки зрения «качественности» жизни пациентов с БП, при необходимости выбора применения мирепекса целесообразнее до назначения леводопы.

В заключение необходимо напомнить еще об одной важной особенности фармакоэкономических исследований: они позволяют моделировать и прогнозировать ситуацию при изменении каких-либо параметров (цены на лекарственные препараты, тарифов на услуги ОМС, эффективности лекарств и т. д.). Конечно, мирепекс — не панацея, особенно при его высокой стоимости в условиях жесточайшего дефицита денег для здравоохранения, но это исследование является первой в России попыткой проанализировать соотношение затрат и эффективности противопаркинсонической терапии, которое позволит врачу в будущем более осознанно принимать решение о назначении тех или иных препаратов пациенту.

### Выводы

1. Противопаркинсоническая терапия, включающая или не включающая леводопу («типичная практика»), без агонистов дофаминовых рецепторов сопровождается прогрессирующим нарастанием симптоматики и ухудшением качества жизни пациентов с болезнью Паркинсона.
2. В состав противопаркинсонической терапии (включающей или не включающей леводопу) необходимо добавление агонистов дофаминовых рецепторов

- (например, мирепекс), что может дать улучшение клинической картины заболевания, замедление прогрессирования и улучшение качества жизни пациентов, возможностей их социального функционирования и бытовой адаптации.
3. Стоимость базисной терапии не получающих леводопу пациентов в условиях «типичной практики» составляет 418,7 руб. в год, а у получающих леводопу пациентов — 9207,1 руб. в год. Стоимость терапии с использованием мирепекса составляет для не получающих леводопу пациентов 48181,8 руб. в год, а для получающих леводопу пациентов — 78841,8 руб. в год.
  4. Более экономически обоснованным (по результатам анализов «затраты/эффективность» и «затраты/полезность») является назначение мирепекса до начала лечения пациента препаратами леводопы. Применение мирепекса в комбинации с препаратами леводопы требует для достижения того же клинического эффекта в 1,25 раза больших затрат, а для достижения такого же уровня качества жизни — в 2,5 раза больших затрат.
  5. Стоимость QALY при назначении мирепекса пациентам, не получающим леводопу, составляет 39416,5 руб., а для пациентов, получающих леводопу — 67573,9 руб.

#### Литература

1. Fahn S., Elton R. Unified Parkinson's Disease rating scale. Recent Developments in Parkinson's Disease in Macmillan Healthcare Information, 1987; 5: 153-163.
2. Jenkinson C., Fitzpatrick R., Peto V. et al. The Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39): development and validation of a Parkinson's disease summary index score. Age Ageing 1997; 26: 5: 353-357.
3. Чикина Е. С. Диссер...канд. мед. наук. М.: 2004; 297.
4. Hughes A. J., Ben-Slomo J., Daniel S. E. et al. What feature improves the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's Disease: a clinical pathologic study. Neurology 1992; 42:1142-1146.
5. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения». Журн Проблемы стандартизации в здравоохранении 2002; 5: 55-67.
6. Алексантьева М. В., Воробьев П. А., Герасимов В. Б. и др. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). М.: Ньюдиамед, 2000; 80.
7. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Руководство для практикующих врачей. Под общей редакцией Ю. Б. Белоусова, М. В. Леоновой. М.: Бионика, 2002; 368.
8. Гусев Е. И., Белоусов Ю. Б., Бойко А. Н., Гехт А. Б., Леонова М. В., Мильчакова Л. Е., Павлов Н. А., Татаринова М. Ю., Чикина Е. С., Чуканова Е. И., Фокин И. В., Батышева Т. Т. Общие принципы проведения фармакоэкономических исследований в неврологии. Методические рекомендации №32/33. М.: 2003; 54.

# Интеллектуальная информационная система многокритериального анализа фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических показателей эффективности терапии при паркинсонизме

Е. Я. Страчунская, И. В. Абраменкова  
ГОУ ВПО СГМА Росздрава, Смоленск

Идя по пути всемирного прогресса, российская медицина, как и в других развитых странах, еще с середины XX века начала претерпевать существенные изменения, выражающиеся не только в количественном увеличении врачебной помощи, но и качественном изменении подходов к диагностике и лечению заболеваний. Для этого всегда необходимы веские объективные предпосылки, которые бесспорно были и нашли свое выражение в следующем:

1. Улучшение благосостояния населения, что в свою очередь привело к увеличению средней продолжительности жизни, а, следовательно, и к старению популяции. Долгая жизнь — это хорошо, но, к сожалению, она предполагает и увеличение количества болезней, и уменьшение лет качественно прожитой жизни.
2. Наличие изменений, затрагивающих не столько заболеваемость, сколько болезненность, то есть динамику структуры заболеваний по типу хронизации патологических процессов.
3. Бурный рост фармацевтического рынка с появлением большого числа новых, разных по эффективности и стоимости препаратов, что требует осторожного их внедрения, особенно у детей и пожилых людей.
4. Современная врачебная помощь основана на доказательствах, как единственном основополагающем принципе, без которого исчезает грань между медициной, с одной стороны и целительством, шарлатанством, с другой.

Уже сегодня наблюдается неуклонный рост числа людей, нуждающихся в медицинской помощи и параллельное увеличение рынка лекарственных препаратов. Однако чтобы рекомендовать лекарство больному, нужно быть уверенным в его необходимости, эффективности, отсутствии негативного воздействия на пациента, а также в том, что пациент будет в состоянии

его приобрести, или эту миссию возьмет на себя государство. Таким образом, экономические показатели в наше время становятся неотъемлемой частью медицинской этики [7].

Для государства больной человек — это потеря рабочей силы, рабочего времени, расходы на здравоохранение, на социальные нужды и так далее. Развитым может считаться в настоящее время только государство с передовыми тенденциями в здравоохранении. Принцип доказательной медицины, который уже составляет значимую часть идеологии здравоохранения западных стран, в России — пока еще в стадии внедрения, сбора и обобщения знаний по клинической эпидемиологии, медицинской статистике, изучения тенденций формирования фармацевтического рынка с учетом клинической эффективности новых препаратов, с одной стороны, и ущерба от возникновения нежелательных явлений, с другой. При всей своей сложности только такой подход может обеспечить рациональное расходование государственных ресурсов на действительно эффективную и необходимую для жизни и здоровья населения терапию [8, 9].

Если говорить об экономических аспектах различных областей здравоохранения, то на первое место безусловно выходят хронические, длительно текущие заболевания, не грозящие быстрой гибелью больному, но приводящие его вначале к периодической временной нетрудоспособности, а затем к инвалидности, требуя все больших и больших затрат из года в год. Учитывая структурные особенности неврологической патологии и все вышеперечисленные факторы, можно утверждать, что сосудистые и нейродегенеративные заболевания, к сожалению, уже играют существенную роль, и будут продолжать оказывать основное воздействие на здоровье населения и негативно сказываться на расходах практического здравоохранения.

В частности, сюда можно отнести болезнь Паркинсона (БП). Это одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, тяжелое прогрессирующее расстройство функций центральной нервной системы, которое затрагивает в основном людей среднего и пожилого возраста. Учитывая хронический характер патологического процесса и тенденцию к увеличению продолжительности жизни, то есть старению населения, можно говорить о том, что паркинсонизм — проблема не только сегодняшнего, но и завтрашнего дня, которая актуальна для всех развитых стран. Клинико-эпидемиологические исследования данного заболевания, как и другой патологии неинфекционного генеза, становятся крайне важными в настоящее время для раннего ее выявления, проведения необходимых и своевременных лечебных процедур, а также для формирования подходов к наиболее рациональному использованию фармацевтического рынка с учетом данных фармакоэпидемиологии (ФЭ) и фармакоэкономики (ФЭК).

Проведение рандомизированных клинических исследований, как одного из направлений доказательной медицины, значительно помогает в формировании эффективных фармакологических подходов в лечении больных. Однако при хронических заболеваниях и у больных пожилого возраста этот метод имеет ряд существенных недостатков.

Во-первых, на относительно коротком по времени исследовании невозможно проследить долговременные тенденции протекания болезни при разных терапевтических схемах.

Во-вторых, исследования предполагают целый ряд ограничений для включения больных, особенно пожилого возраста, имеющих ряд других заболеваний и отклонений в клинических и биохимических анализах. В реальной жизни приходится лечить в основном именно эту группу пациентов, которую трудно анализировать в условиях клинического исследования. Клинико-эпидемиологический подход расширяет возможности анализа развития хронической патологии.

Эпидемиологические исследования указывают на то, что БП наблюдается во всех этнических группах и встречается с приблизительно равной частотой у мужчин и женщин. БП относится к числу классических хронических заболеваний, зависящих от возраста. По данным *W. J. Mutch и соавт.* [19], средний возраст начала заболевания составляет 65,3+12,6 года. Проявление признаков паркинсонизма постепенно увеличивается с возрастом, достигая максимальной распространенности в процентном отношении в группе лиц от 75 до 84 лет — 30 % [14, 15]. Наши собственные данные по западному региону России также показывают преобладание этой возрастной категории пациентов, где 45 % больных приходится на возраст от 70 до 79 лет, 39 % — старше 80 лет. Среди населения старше 85 лет — по данным *W. J. Mutch* [19] — 2205 больных на 100 000. По наблюдениям *Z. Zhang, G. Roman* [21], распространен-

ность паркинсонизма в различных возрастных группах колеблется от 18 до 234 на 100 000 населения. Согласно большинству исследований частота этого заболевания составляет 1,8 %—3,6 % среди лиц старше 65 лет [6, 13, 14].

Уже из приведенных выше цифр видна существенная вариабельность данных, что говорит о возможно недостаточном качестве проводимых обследований и об отсутствии стандартов оценки результатов, что затрудняет дальнейшее проведение сравнительного анализа для разных возрастных групп и общественных формаций.

Единственное отечественное исследование эпидемиологии паркинсонизма проводилось в 1969–1971 году выборочно в 6 городах СССР, расположенных в различных географических зонах. Помимо данных по обращаемости во все типы лечебно-профилактических учреждений за 3-летний период, использовались также материалы комплексных медицинских осмотров, проводимых специально созданными медицинскими комиссиями. По результатам этого исследования, средний уровень заболеваемости составил 63,9 на 100 000 всей популяции и 184,6 на 100 000 населения старше 40 лет [6].

Полученная нами в ретроспективном исследовании за 2000 — 2002 гг. распространенность паркинсонизма среди жителей г. Смоленска оказалась равной в среднем за три года 118,5 на 100 000 населения. Для сравнения приведем данные рочестерского исследования (США): 384 на 100 000 населения (1999 — 2000 гг.) [13, 16].

Учитывая возрастные характеристики населения Российской Федерации, где 20 % составляют лица в возрасте старше 60 лет (18 % по Смоленской области), и то, что распределение пациентов с паркинсонизмом идет с максимальным представлением старше этой возрастной категории, мы посчитали целесообразным получить данные по распространенности данного заболевания среди этой группы лиц. В среднем за три года это составило 592 больных на 100 000 населения (для сравнения, — в итальянском исследовании среди лиц старше 65 лет — 529,5 на 100 000) [13].

Данная работа была приурочена к Всероссийской переписи населения 2002 года и соотнесена с ее результатами. Было проанализировано 66 340 статистических талонов и амбулаторные карты всех пациентов, обратившихся в эти годы за поликлинической помощью. Из общего количества 92 800 взрослого населения (старше 18 лет), зарегистрированных в центральном районе г. Смоленска было выявлено 367 человек с паркинсонизмом, из них у 21 зарегистрирована, согласно имеющейся медицинской документации, истинная БП (G 20) и у 346 человек — вторичный паркинсонизм (G 21).

При знакомстве с результатами сплошных эпидемиологических исследований, проведенных в разных странах за последние годы, обращает на себя внимание широкий разброс показателей, что во многом опреде-



ляется различиями в критериях диагностики и характеристиках исследуемых групп населения. Представляется также интересным и соотношение численности исследованной популяции и распространенности БП (сравнительные данные по наиболее крупным эпидемиологическим исследованиям последнего времени приведены на *рис. 1*). С точки зрения правомерности любых статистических методологических подходов и суждения об истинности полученных результатов, численность исследуемой группы должна быть тем больше, чем более высокие цифры распространенности болезни получают в результате проведенного исследования [6]. Анализируя построенные нами графические соотношения отчетливо видно, что только для нескольких стран (Финляндия, Япония, Ливия и Швеция) можно говорить об истинной результативности проделанной статистической работы. Наши собственные данные, также помещенные на указанном рисунке, свидетельствуют о том, что они основаны на достаточной для данного исследования выборке, когда имеется адекватное соотношение с цифрами распространенности паркинсонизма в г. Смоленске.

По данным неврологических стационаров г. Москвы, паркинсонизм стоит на 5-ом месте среди обращаемости и составляет около 3,5 % от общего числа неврологических болезней. В России число больных БП составляет не менее 300 000 [2]. Таким образом, БП для

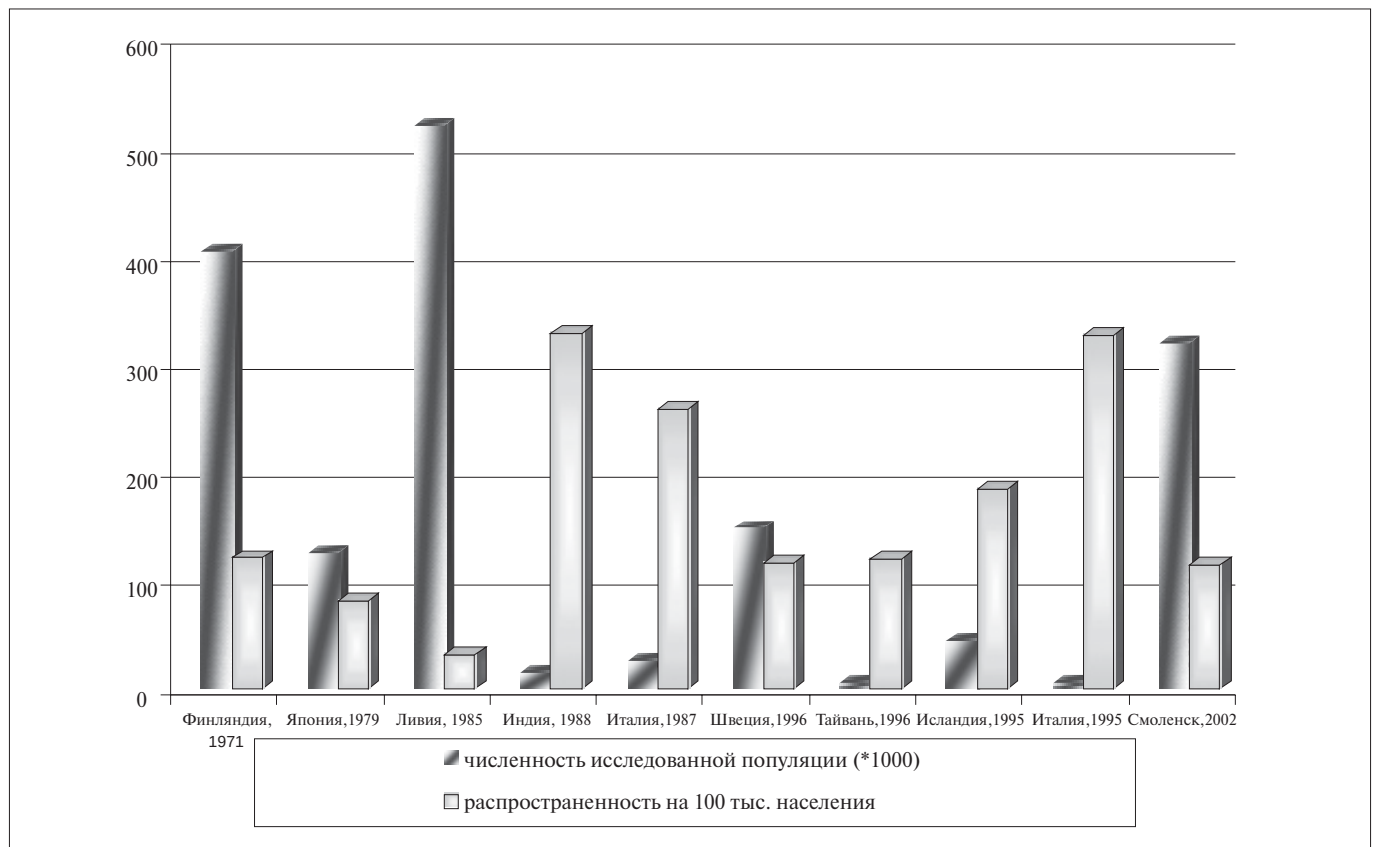
России является не только медицинской, но и социальной проблемой. Очевидно также, что численность этих больных будет с каждым годом расти в связи с увеличением продолжительности жизни и по мере усиления процесса урбанизации.

Признавая наличие ряда заслуженных приоритетов в разных областях Российской медицины, к ним нельзя отнести состояние анализа эпидемиологии и ФЭ, а также ФЭК паркинсонизма. В то же время, ясно вырисовывается заинтересованность не только теоретической, но и практической медицины в получении как можно более точных данных по различным регионам России о численности пациентов с паркинсонизмом и об обеспечении их необходимыми препаратами с обязательным анализом адекватности и безопасности проводимой терапии. Эти данные приобретают тем большее значение, чем выше тенденции к росту заболеваемости, и следующее параллельно этому процессу увеличение поступления новых противопаркинсонических препаратов на фармацевтический рынок [7, 8, 9].

Для оценки эффективности проводимой терапии необходимо объективно представлять, какие тенденции преобладают в настоящее время в российских регионах среди этого контингента больных: выздоровление, стабилизация процесса, или, наоборот, его хронизация и постепенное прогрессирование с последующей инвалидизацией. Это должно быть основано на

*Рис. 1*

**Распространенность БП**  
(по обобщенным данным — О. С. Левин, Л. В. Докадина; данные по г. Смоленску — Е. Я. Страчунская, И. В. Абраменкова)



точном знании эпидемиологии с анализом фармако-эпидемиологических показателей. Это первая стадия научного анализа проблемы, необходимая для осмысления данного процесса.

Изучение распространенности и заболеваемости паркинсонизмом с соотношением показателей к возрастным и социальным группам больных, к течению самого заболевания и так далее, задача хотя и не простая, но вполне выполнимая уже сегодня для любого региона России. Сложнее обстоит дело с методическими подходами организации фармакоэкономического анализа для обоснованности выбора оптимальных схем терапии пациентов с хроническими формами патологии, что связано как с постоянно меняющимися возможностями современного фармакологического рынка, так и с отсутствием адекватных моделей прогнозирования течения подобных заболеваний. Это уже следующая, вторая стадия научного анализа, завершающим этапом которого будут расчеты фармакоэкономической обоснованности пожизненной терапии для этих пациентов с учетом суточных дозировок, кратности приема и комбинаций различных лекарственных средств. Остановимся на этом этапе подробнее.

Последние годы характеризуются повышением интереса научной общественности и практикующих врачей к экономической эффективности лекарственной терапии. Во всем мире фармакоэкономические исследования широко вошли в практику изучения новых лекарственных препаратов, а их результаты являются обязательными для разработки формуляров любого уровня — от стационара до федеральных программ. В настоящее время в медицинских и фармацевтических журналах публикуются статьи, посвященные фармакоэкономическому анализу. При этом многие клиницисты не имеющие возможности заниматься критическим анализом соответствующей литературы, охотно пользуются готовыми результатами, особенно представленными в виде рекомендаций. В связи с этим возникает необходимость доработки адекватного дизайна фармакоэкономических исследований и их критическая оценка.

Ранее существовало мнение, что наиболее приоритетны результаты фармакоэкономических исследований, в которых анализируются данные, полученные непосредственно в ходе клинических испытаний. Однако впоследствии был сделан вывод о том, что даже если фармакоэкономический анализ запланирован как часть рандомизированного клинического исследования, для принятия адекватного решения часто необходимо дополнительное моделирование развернутое во времени и приближенное к реальной действительности по включению пациентов [11]. Таким образом, сегодня модельные исследования являются одним из широко применяемых видов фармакоэкономического анализа.

С другой стороны, современный подход в области лекарственного обеспечения состоит в рациональном

использовании средств, основанном на фармакоэкономическом анализе, включающем получение дополнительных данных о безопасности и эффективности применяемого лекарственного средства, обоснование целесообразности его применения с точки зрения экономики здравоохранения. Так, наиболее распространенный вид анализа — «стоимость — эффективность» представляет собой комплексное клинико-экономическое сравнение исследуемых альтернативных тактик лечебной работы при определенной патологии. При проведении таких исследований особое внимание уделяется достижению высокой эффективности лечения при наименьших затратах, что подразумевает также и рассмотрение необходимости коррекции возможных осложнений конкретной терапии. Так осуществляется поиск лекарственных средств, наиболее эффективных для лечения больных с теми или иными заболеваниями, что позволяет наилучшим образом воздействовать на динамику качества жизни пациентов.

Разработка стандартов диагностики и лечения заболеваний — одна из важнейших задач отечественного здравоохранения. Она предполагает использование принципов доказательной медицины в сочетании с профессиональным критическим анализом полученных результатов. Сегодня нет недостатка в информации, однако последняя часто основывается на мелких незначительных исследованиях или работах, сделанных недостаточно качественно. Встречается и другой вариант, когда трудно оценить предложенные кем-либо результаты из-за отсутствия стандартных методик как в оценке состояния больного, так и в лечении и прогнозировании течения заболевания с применением определенных схем медикаментозной терапии [8].

Основой стандартизации является внедрение в практическую медицину унифицированных подходов к медикаментозному лечению. Их создание и применение способствовало бы более рациональному расходованию материальных ресурсов здравоохранения. При выработке стандартов лечения в первую очередь должна определяться экономическая целесообразность применения препаратов, связанная со следующими медицинскими, фармакологическими и экономическими параметрами [10]:

- клиническим эффектом;
- наличием, частотой встречаемости и степенью выраженности побочных эффектов и осложнений;
- совместимостью с другими лекарствами;
- стоимостью лечения.

Особое значение фармакоэкономические исследования имеют для разработки стандартов лечения серьезных, широко распространенных заболеваний, способных вызвать утрату трудоспособности, инвалидизацию, что приводит к значительному увеличению расходов на медико-социальные мероприятия и выплаты.

Для оценки эффективности терапии, особенно хронических заболеваний, необходим четко регла-

ментированный анализ фармакоэпидемиологических показателей и расчеты фармакоэкономической обоснованности пожизненной терапии для пациентов с учетом суточных дозировок, кратности приема и комбинаций различных лекарственных средств.

В связи с вышеизложенным представляется актуальной разработка методологических подходов к созданию единой интеллектуальной информационной системы (в рамках информационной системы поддержки принятия решений) комплексного многокритериального анализа фармакоэкономических и фармакоэпидемиологических показателей эффективности терапии паркинсонизма, что предполагает параллельное создание трех моделей и единую интерпретацию результатов моделирования (рис. 2).

Согласно приведенной на рис. 2. схеме предлагаемая информационная система включает в себя три модели. Первая модель (М1) — «динамическая модель качества жизни больных паркинсонизмом». В рамках разработки М1 создана динамическая модель качества жизни больных БП на основании учета индивидуальных особенностей течения заболевания (экспертной информации) в каждом конкретном случае, для чего необходимо провести:

- анализ результатов индивидуального анкетирования (создание универсальной анкеты «паркинсонизм» в ее электронной интерпретации с встроенными методами обработки экспертной информации);
- анализ фармакоэпидемиологических показателей;
- расчет и прогнозирование % Defined Daily Dose (DDD) — установленной суточной дозы по региону и в сравнении с показателями по РФ;
- описание специальных методов для создания модели (методов динамической классификации, анализа траекторий);
- обсуждение результата, возможности оценки ошибки модели.

Вторая модель (М2) — «адаптивная модель оптимизации прогноза и интеллектуальной поддержки процессов принятия решений на основе анализа фармакоэкономических показателей» (с целью повышения качества принимаемых решений и их оперативности). В рамках создания М2 использован специально разработанный метод прогнозирования, предполагающий отказ от существующих марковских и полумарковских моделей и допускающий максимальный учет экспертной информации о состоянии сегмента рынка фармакологической продукции, для этого необходимо провести:

- анализ и прогнозирование объемов продаж препаратов;
- описание специальных методов, применяемых для анализа и прогнозирования (восстановление пропущенных значений, гибридный метод для процессов с дрейфующим трендом);

- обсуждение и интерпретация результатов фармакоэкономического анализа, выработка стратегии принятия решений целесообразности терапии (по показателю стоимость/эффективность, прогноз развития ситуации в регионе и т.д.).

В рамках третьей модели (М3) — «фармакоэкономически обоснованная обобщенная модель оптимальной пожизненной терапии для больных паркинсонизмом» — обобщены выходные данные двух первых моделей для выработки стратегии проведения оптимальной пожизненной терапии для больных паркинсонизмом.

Таким образом, интеллектуальная информационная система включает: динамическую модель качества жизни больных паркинсонизмом; адаптивную модель оптимизации прогноза и интеллектуальной поддержки процессов принятия решений на основе анализа фармакоэкономических показателей и обобщенную модель оптимальной пожизненной терапии для пациентов с учетом суточных дозировок, кратности приема и комбинаций различных лекарственных средств. Все эти модели могут быть использованы как самостоятельные элементы анализа или в составе единой обобщенной системы оптимальной терапии больных паркинсонизмом.

Отдельно обсудим характер входной и выходной информации для всех трех моделей, рассматриваемых в рамках информационной системы.

М1 — «динамическая модель качества жизни больных паркинсонизмом».

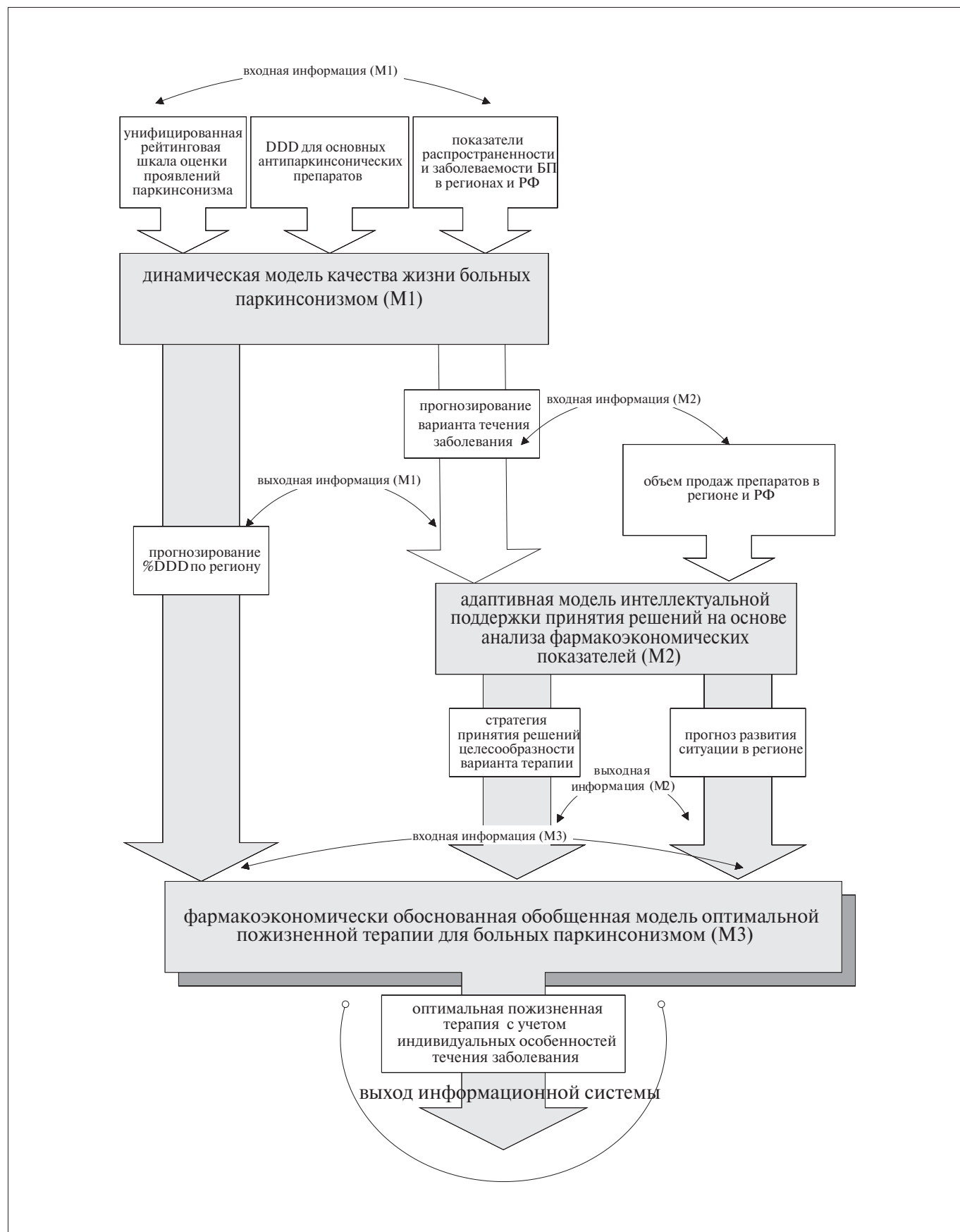
*Входная информация:*

- унифицированная рейтинговая шкала оценки проявлений паркинсонизма (в виде базы данных);
- DDD для основных антипаркинсонических препаратов (числовые данные);
- показатели распространенности и заболеваемости паркинсонизмом в регионах и РФ (числовые данные);

Одним из наиболее значимых документов является «Унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона» (УШОБ) — Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Первый раздел этой шкалы посвящен оценке процессов мышления, поведения и настроения. Информация для его заполнения собирается путем опроса самого пациента, или лица, осуществляющего за ним уход (родственники, участковый врач, сиделка и т.д.). Данный раздел состоит из 4-х пунктов. В свою очередь, каждый симптом имеет четыре градации, из которых нужно выбрать что-то одно. Информация при первом визите пациента к специалисту касается степени выраженности данных симптомов с момента появления первых признаков паркинсонизма. При дальнейших посещениях необходимо оценивать изменения, произошедшие со времени предыдущего визита.

Второй раздел имеет целью оценить возможность выполнения больным обычной (рутинной) работы.

Структурная схема интеллектуальной информационной системы



Получаемая информация также имеет анамнестический характер и оценивается либо с момента начала заболевания, либо за временные промежутки между визитами к врачу. Этот раздел состоит из 13 пунктов, имеющих по 4 градации в каждом.

Третий раздел касается моторных функций. Информация для его заполнения собирается непосредственно во время осмотра. Так как на степень тяжести каждого из приведенных здесь симптомов могут повлиять состояния включения/выключения (on/off периоды), которые, в свою очередь, колеблются в зависимости от времени суток и времени приема предыдущей дозы препарата, то важно, чтобы пациент обследовался всегда примерно в одно и то же время. Лучше, если это будет происходить в течение 1–3 часов после приема лекарственных средств, что позволит оценить адекватность типа и дозы рекомендованного препарата. Раздел состоит из 14 пунктов и оценивается по 4-балльной шкале.

Четвертый раздел посвящен возможным осложнениям допаминергической терапии. Он важен для определения переносимости пациентами того или иного препарата и решения вопроса об изменении дозы, ее своевременном снижении при выявлении признаков передозировки. В разделе 11 пунктов, которые оцениваются исходя из предложенных в каждом пункте 4 баллов, или просто «да»–«нет».

Используя данные, полученные при заполнении унифицированной шкалы, описанной выше, можно попытаться определить, является ли каждый конкретный случай идиопатической болезнью Паркинсона, или мы имеем дело с паркинсоническим синдромом. Для этого принято руководствоваться материалами Мозгового банка Общества Болезни Паркинсона Великобритании, где имеются клинико-диагностические критерии Gibb WRG and Lees AJ от 1988 года (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank) [12, 17, 18]. Позитивные критерии включают симптомы, характерные для паркинсонизма, такие, как мышечная ригидность, тремор покоя и постуральная нестабильность. Критерии исключения содержат указание в анамнезе на перенесенные инсульты, травмы головного мозга, энцефалиты; обнаружение при обследовании на компьютерной томографии признаков опухоли мозга, выраженной гидроцефалии или энцефалопатии; наличие у пациента органической неврологической симптоматики, отличной от болезни Паркинсона (например, мозжечковых симптомов) или данные о проведении курсовой терапии нейролептиками. Все это может сопровождаться паркинсоническим синдромом в той или иной степени выраженности, что нужно дифференцировать с идиопатической формой заболевания [1, 3, 4, 20].

Установив диагноз болезни Паркинсона, на следующем этапе приступают к определению ее стадии. Для этого существует «Шкала Hoehn и Yahr» — Hoehn and Yahr Staging. Разграничительными признаками здесь являются: присутствие симптомов заболевания с одной

или с двух сторон, наличие или отсутствие постуральной нестабильности и общая тяжесть состояния, связанная со скованностью и гиподинамией.

**Методы обработки информации:** методы динамической классификации, гибридный метод прогнозирования сложных процессов с дрейфующим трендом [5].

**Выходная информация:**

- формирование динамических моделей: «нарастающая симптоматика за период от начала заболевания»; «без перемен»; «улучшение»;
- прогнозирования %DDD по региону и в сравнении с показателями по РФ по основным антипаркинсоническим препаратам.

**Форма представления** — официально зарегистрированный программный продукт на использованный метод анализа.

M2 — «адаптивная модель оптимизации прогноза и интеллектуальной поддержки процессов принятия решений на основе анализа фармакоэкономических показателей».

**Входная информация:**

- объем продаж препаратов в регионе и РФ (например, рис. 3.);
- результаты прогнозирования течения заболевания (по модели M1)

**Методы обработки информации:** методы восстановления пропущенных значений, гибридный метод для процессов с дрейфующим трендом.

**Выходная информация:**

- выработка стратегии принятия решений целесообразности терапии (по показателям стоимости/эффективность, прогноз развития ситуации в регионе и т.д.).

**Форма представления** — официально зарегистрированный программный продукт на использованный метод анализа.

M3 (результатирующая) — фармакоэкономически обоснованная обобщенная модель оптимальной пожизненной терапии для больных паркинсонизмом.

В рамках третьей модели предполагается обобщить выходные данные двух первых моделей для выработки стратегии проведения оптимальной пожизненной терапии для больных паркинсонизмом.

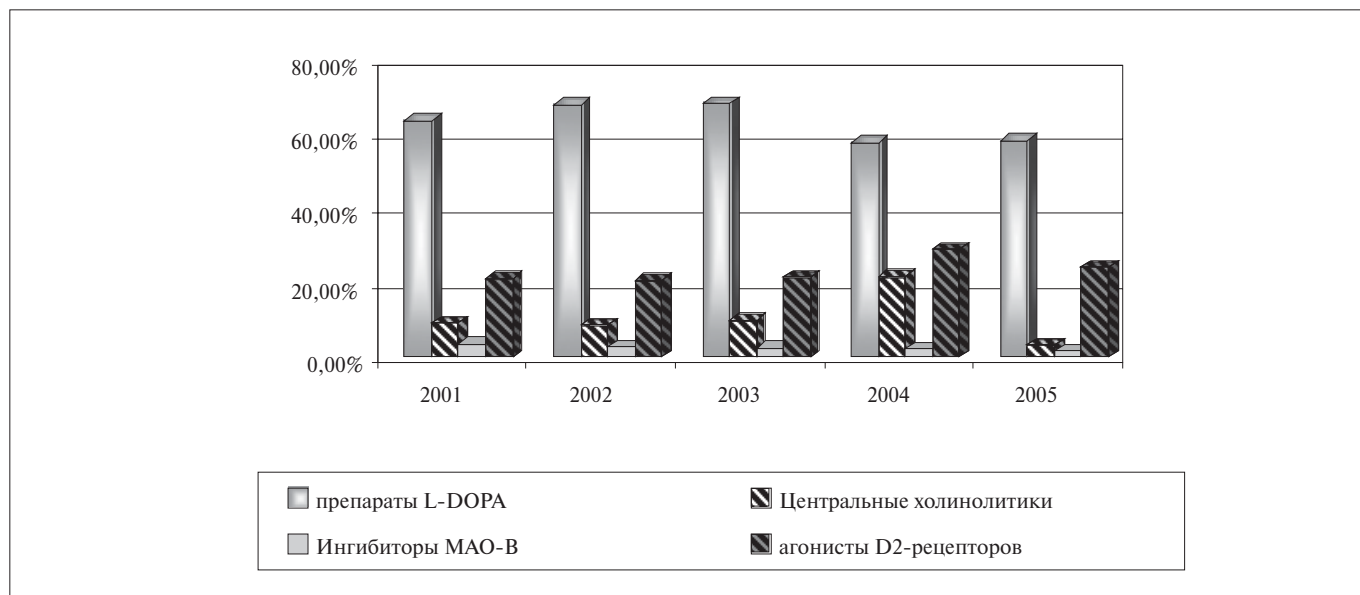
**Форма представления** — официально зарегистрированный комплекс программ.

## Заключение

Проблема паркинсонизма, зародившаяся еще во времена античности, не только не исчезает, напротив, в настоящее время в связи с рядом объективных факторов развития общества к ней добавляются все новые и новые аспекты, требующие внимания для своего решения со стороны как функциональной неврологии (поиски новых путей решения проблемы), так и клинической нейрофармакологии (оптимизация патогенетической экономически оправданной терапии).



Объем продаж антипаркинсонических препаратов за 2001-2005 гг.



Болезнь Паркинсона и симптоматический паркинсонизм — это тяжелые хронические поражения ЦНС, с которыми, однако в настоящее время неврологи и нейрохирурги уже пытаются бороться. Для этого разработано много направлений и методов. Для каждого из них существует ряд показаний и противопоказаний, что лишний раз подчеркивает необходимость инди-

видуализации терапии для каждого пациента с этой патологией. Мы надеемся, что в этом немалую помощь окажут созданные и предложенные нами для использования в практическом здравоохранении модели развития заболевания, учитывающие как индивидуальное развитие клиники, так и использование конкретных схем терапии.

#### Литература

1. Голубев В.Л., Левин Я.И., Вейн А.М. Болезнь Паркинсона и синдром паркинсонизма. М., 1999; 416.
2. Гусев Е.И., Гехт А.Б. Болезнь Паркинсона. Основные направления лечения. Medicum, 2000; 2:2.
3. Дубенко Е.Г., Абитова Г.К. Клинические и терапевтические аспекты паркинсонизма: Тез Докл. М., 1991.
4. Жученко Т.Д., Вейн А.М., Голубев В.Л. и др. Сосудистый паркинсонизм Журн Неврол и психиатр 1998; 4: 62-65.
5. Круглов В.В., Дли М.И. Интеллектуальные информационные системы. М., Издательство Физико-математической литературы 2002; 256.
6. Левин О.С., Докадина Л.В. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона. Неврологический журнал 2005; 5: 10: 41-49.
7. Плавинский С.Л. Конец героической медицины. Медицинский вестник 2005; 29: 336: 4.
8. Стаурина Н. Айсберг доказательной медицины. Медицинский вестник 2005; 27: 334: 8.
9. Смирнов Ф. Доказательная медицина — ценный инструмент. Медицинская газета 2005; 90: 11.
10. Чуканова Е.И. Фармакоэкономический анализ эффективности применения актовегина, кавинтона и трентала у больных с дисциркуляторными энцефалопатиями. Качественная клиническая практика, 2001; 1: 72-75.
11. Яковлев С.В., Рудакова А.В. Модельные фармакоэкономические исследования в антимикробной химиотерапии: методология проведения и необходимость учета дополнительных факторов. Клиническая фармакология и терапия 2004; 13: 2.
12. Bajaj N. P. The genetics of Parkinson's disease and parkinsonian syndromes. J Neurol 1998; 245:10:625-633.
13. Baldereschi M., Di Cardo A., Rocca W. A. Working group Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study. Twofold higher incidence in men. Neurology 2000; 55: 1358-1363.
14. Bennett D. A., Beckett L. A., Murray A. M. Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. N Engl J Med 1996; 334: 71-76.
15. Bennet J. P., Piercey M. F. Journal of Neurological Sciences 1999; 163: 25-31.
16. Bower J. H., Maraganore D. M., McDonnell S. K., Rocca W. A. Incidence and distribution of parkinsonism in Olmsted County, Minnesota, 1976-1990. 1999; 52: 1214-1220.
17. Lang A. E., Lozano A. M. Parkinson's Disease. New Engl J of Medicin 1998; 339: 16: 1130-1143.
18. Manyam B. V. Parkinson's Practical Guidelines for Management of Parkinson Disease. J. Of the American Board of Family Practice 1997; 10: 6: 1006-1027.
19. Mutch W. J., Dingwall-Fordyce I., Downie A. W. et al. Parkinson's disease in a Scottish city. Br Med J 1986; 292: 534-536.
20. Wood N. Genetic aspects of parkinsonism. Baillieres Clin Neurol 1997; 6: 1: 37-53.
21. Zang Z., Roman G. Worldwide occurrence of Parkinson's disease: a updated review. Neuroepidemiology 1993; 20: 112-117.

# Фармакоэкономический анализ комбинированных ингаляционных средств для лечения бронхиальной астмы

А. Ю. Куликов, А. В. Ломакин

Лаборатория фармакоэкономики ММА им. И. М. Сеченова, г. Москва

В настоящее время для широкого применения в амбулаторной практике терапии бронхиальной астмы (БА) применяются комбинированные препараты, примером которых являются препараты Симбикорт Турбухалер (будесонид/формотерол), фирмы АстраЗенека и Серетид Мультидиск (сальметерол/флутиказон), фирмы ГлаксоСмитКляйн. В связи с появлением большого количества препаратов на фармацевтическом рынке у медицинских работников есть возможность выбора оптимальной терапии с точки зрения фармакоэкономической оценки.

**Цель.** Провести фармакоэкономическую оценку применения будесонида/формотерола и сальметерола/флутиказона при лечении БА.

**Материал и методы.** Для проведения фармакоэкономического анализа были использованы данные клинического исследования, в котором сравнивалась эффективность трех типов терапии больных со среднетяжелой и тяжелой БА в амбулаторных условиях: будесонид/формотерол в режиме гибкого дозирования поддерживающей терапии (ГДПТ), будесонид/формотерол в фиксированных дозах (ФД) и сальметерол/флутиказон в ФД.

**Результаты.** Прямые медицинские затраты в расчете на 100 больных были меньше в группе пациентов, получавших Симбикорт ГДПТ (1238775 руб.), чем в группах пациентов, получавших Симбикорт в ФД (1422891 руб.) и Серетид в ФД (1442141 руб.). Коэффициент «затраты/эффективность» для терапии Симбикортом ГДПТ (19058,08 руб. /человек) был существенно меньше, чем для терапии Симбикортом в ФД (28457,82 руб. /человек) и Серетидом в ФД (26220,75 руб. /человек).

**Заключение.** Использование препарата Симбикорт Турбухалер ГДПТ является более экономически целесообразным по сравнению с использованием Серетид Мультидиска в ФД у пациентов со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой в амбулаторных условиях.

Бронхиальная астма (БА) является одним из самых распространенных заболеваний дыхательной системы. Симптомы астмы наблюдаются более чем у 150 млн. жителей планеты [9]. В европейских странах бронхиальной астмой страдают до 5 % взрослого населения и до 7 % детей [1]. За последние 10-15 лет уровень заболеваемости БА среди населения России вырос более чем в 3 раза и в 1999 году составил 3,9 %, что является самым низким показателем в странах Западной Европы. Это связано с низкой выявляемостью бронхиальной астмы легкого течения и постановкой на учет только больных с тяжелой и инвалидизирующей формами болезни [2].

Причины роста заболеваемости БА до конца неизвестны [11]. Помимо роста числа больных, страдающих БА, наблюдается тенденция к увеличению тяжелых форм заболевания, которые требуют более высоких затрат на медицинские услуги и лекарственную терапию. Тяжелая форма БА имеет неблагоприятное течение, что приводит к росту инвалидизации и может стать причиной смерти больного [9].

Одним из подходов к терапии БА является использование комбинированных препаратов, содержащих ингаляционный глюкокортикостероид (ИГКС) и  $\beta_2$ -агонист длительного действия. Главным преимуществом комбинированной терапии является повышение эффективности лечения при использовании более низких доз ИГКС. Кроме того, соединение двух препаратов в одном ингаляторе облегчает пациенту выполнение назначений врача и потенциально улучшает комплаенс [3].

Высокая эффективность при БА комбинированной терапии  $\beta_2$ -агонистами длительного действия с ИГКС послужила предпосылкой к созданию комбинированных препаратов, примером которых являются препараты Симбикорт Турбухалер (будесонид/формотерол) и Серетид Мультидиск (сальметерол/флутиказон).

Важное значение при выборе препарата имеет стоимость лечения, которая включает в себя затраты как

на лекарственные средства, так и на коррекцию нежелательных эффектов. Для проведения экономической оценки фармакотерапии проводят фармакоэкономический анализ.

Целью исследования было проведение фармакоэкономического анализа терапии БА препаратами Симбикорт Турбухалер и Серетид Мультидиск.

**Материал и методы.** Для проведения фармакоэкономического анализа данные по клинической эффективности были взяты из рандомизированного двойного слепого клинического исследования в параллельных группах больных БА, проведенного *R. Aalbers с соавт.* в амбулаторных клиниках шести стран: Дании, Финляндии, Германии, Норвегии, Швеции и Нидерландов [10]. В данном исследовании приняли участие 658 пациентов со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой. Больные были рандомизированы на три группы: первая группа ( $n=219$ ) принимала Симбикорт ГДПТ (160/4,5 мкг): первый месяц — по 2 ингаляции 2 раза/сут; последующие шесть месяцев — в среднем по 3,4 ингаляции в сутки; вторая группа ( $n=215$ ) получала терапию Симбикортом в ФД (160/4,5 мкг) по 2 ингаляции 2 раза/сут; третья группа ( $n=224$ ) принимала Серетид в ФД (50/250 мкг) по 1 ингаляции 2 раза/сут ( $p<0,05$ ). В качестве наиболее адекватного показателя клинической эффективности был выбран средний процент пациентов с неделями хорошо контролируемой астмы (НХКА) или количество пациентов в группах с НХКА [10].

**Анализ затрат.** Затраты на терапию БА разделяли на прямые и непрямые. Анализ непрямых затрат не проводился, так как данные клинического исследования не учитывали показатели, лежащие в основе расчета непрямых затрат (социальный статус больного, социальные выплаты и т.д.). Мы оценивали прямые медицинские затраты на терапию БА препаратами Симбикорт Турбухалер и Серетид Мультидиск в течение 7 месяцев. Они включали в себя затраты на использование самих лекарственных средств и затраты на лечение обострений БА, которые включали затраты на госпитализацию и затраты на лечение пероральными стероидами.

БА является хроническим заболеванием, а пациенты, страдающие БА, имеют право на получение инвалидности, что делает их участниками программы ДЛО. Препараты Симбикорт Турбухалер и Серетид Мультидиск входят в перечень необходимых лекарственных средств, отпускаемых по рецептам врача (фельдшера) гражданам, имеющим право на получение государственной социальной помощи [5]. Поэтому для проведения фармакоэкономических расчетов стоимость препаратов Симбикорт и Серетид была взята из реестра цен ДЛО 2006 г. с учетом средней региональной надбавки (30 %) [6, 7].

**Анализ «затраты/эффективность».** В качестве фармакоэкономического метода нами был использован анализ «затраты/эффективность». С помощью этого

метода проводят сравнительную оценку соотношения затрат и эффективности при двух и более вмешательствах, эффективность которых различна. При использовании этого метода можно определить, насколько затраты на то или иное вмешательство коррелируют с его эффективностью, а также выбрать наиболее предпочтительную альтернативу, при которой коэффициент «затраты/эффективность» будет минимальным.

## Результаты

**Анализ клинической эффективности.** В клиническом исследовании в качестве показателя эффективности лечения использовали средний процент пациентов с НХКА или количество пациентов в группах с НХКА. НХКА определялись как недели, в течение которых не отмечалось ночных пробуждений из-за БА, обострений и изменений терапии из-за нежелательных явлений, и плюс по меньшей мере два из нижеперечисленного:

1. оценка симптомов астмы  $> 1$  в течение не более, чем 2-х дней;
2.  $\leq 2$ -х дней применения препарата для облегчения симптомов (максимум четыре случая в неделю);
3. утренняя пиковая скорость выдоха (ПСВ)  $\geq 80$  % от должных величин в каждый из дней [10].

В группе пациентов, принимавших в качестве терапии БА Симбикорт Турбухалер ГДПТ и ФД было выявлено 65 % и 50 % пациентов с НХКА соответственно. В группе пациентов, принимавших Серетид Мультидиск в ФД, отмечено 55 % пациентов с НХКА.

**Анализ прямых затрат на фармакотерапию.** Расчет стоимости фармакотерапии препаратами Симбикорт Турбухалер и Серетид Мультидиск проводили в несколько этапов. На первом этапе определяли стоимость упаковки Симбикорта и Серетиды по реестру цен ДЛО 2006 г., которая составила 1012,52 руб. и 2041,51 руб. соответственно [6, 7]. Стоимость упаковки препарата Серетид Мультидиск (50/250 мкг) оказалась выше стоимости препарата Симбикорт Турбухалер (160/4,5 мкг). Далее рассчитывали количество флаконов исследуемых препаратов на курс лечения. В конечном итоге рассчитывали общую стоимость фармакотерапии Симбикортом и Серетидом (табл. 1).

**Оценка затрат на лечение обострений.** Согласно данным клинического исследования к обострениям БА были отнесены число госпитализаций и курсы пероральных стероидов. Поэтому помимо затрат на лекарственную терапию рассчитывали затраты, связанные с госпитализацией, и затраты на использование курсов пероральных стероидов. Для удобства проведения фармакоэкономических расчетов пересчитывали число обострений на 100 человек (табл. 2)

Затраты на госпитализацию оценивали по данным ФОМС по г. Москве за 2005 г. Исходя из того, что средняя стоимость стационарного лечения бронхиальной астмы составляла 3550,69 руб., затраты на госпитализацию в группе пациентов, получавших терапию буде-

Таблица 1

Расчет стоимости использования будесонида/формотерола в фиксированной дозе, сальметерола/флутиказона в фиксированной дозе и будесонида/формотерола в режиме гибкого дозирования поддерживающей терапии

| Фармакотерапия                                        | Цена одной упаковки, руб. | Количество ингаляций в день | Количество флаконов на курс лечения                                           | Стоимость использования, руб.        |
|-------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Будесонид/формотерол ГДПТ (160/4,5 мкг) 60 ингаляций  | 1012,52                   | первый месяц — 4            | 60 ингаляций / 4 ингаляции = 15 дней<br>30 дней / 15 дней = 2 флакона         | 1012,52 руб. × (10,2 + 2) = 12352,74 |
|                                                       |                           | последующие 6 месяцев — 3,4 | 60 ингаляций/3,4 ингаляции = 17,65 дней<br>180 дней/17,65 дней = 10,2 флакона |                                      |
| Будесонид/формотерол (ФД) (160/4,5 мкг) 60 ингаляций  | 1012,52                   | 4                           | 60 ингаляций/4 ингаляции = 15 дней<br>210 дней/15 дней = 14 флаконов          | 1012,52 × 14 = 14175,28              |
| Сальметерол/флутиказон (ФД) (50/250 мкг) 60 ингаляций | 2041,51                   | 2                           | 60 ингаляций/2 ингаляции = 30 дней<br>210 дней/30 дней = 7 флаконов           | 2041,51 × 7 = 14290,57               |

Таблица 2

Число обострений бронхиальной астмы при терапии будесонидом/формотеролом ГДПТ, будесонидом/формотеролом в ФД и сальметеролом/флутиказоном в ФД в пересчете на 100 человек

| Фармакотерапия              | Будесонид/формотерол ГДПТ |    | Будесонид/формотерол ФД |    | Сальметерол/флутиказон ФД |    |
|-----------------------------|---------------------------|----|-------------------------|----|---------------------------|----|
|                             | абсолютное значение       | %  | абсолютное значение     | %  | абсолютное значение       | %  |
| Общее число обострений      | 15,98                     | 16 | 23,26                   | 24 | 26,34                     | 27 |
| Число госпитализаций        | 0,91                      | 1  | 1,40                    | 2  | 3,57                      | 4  |
| Курсы пероральных стероидов | 15,07                     | 15 | 21,86                   | 22 | 22,77                     | 23 |

сонидом/формотеролом ГДПТ, равнялись 3231,13 руб., в группе пациентов, принимавших будесонид/формотерол в ФД — 4970,97 руб., а в группе пациентов, которые получали сальметерол/флутиказон в ФД, затраты оказались равными 12675,96 руб. Таким образом, затраты на госпитализацию при лечении БА будесонидом/формотеролом в режиме ГДПТ оказались почти в 4 раза меньше, чем при лечении сальметеролом/флутиказоном в ФД.

Далее мы рассчитывали затраты на использование курсов пероральных стероидов. В последних публикациях при обострении БА рекомендуют следующий короткий курс системных ГКС при не угрожающих жизни обострениях: 6 таблеток преднизолона утром (30 мг) в течение 10 дней с последующим прекращением приема [3, 4].

В качестве стероида для расчета стоимости курса пероральных стероидов был взят преднизолон (таблетки 5 мг №100 Русан Фарма Лтд, Индия). Выбор препарата преднизолон производства компании Русан Фарма Лтд обусловлен тем, что он входит в стандарт лечения бронхиальной астмы [8] и обладает самой низ-

кой стоимостью из пероральных стероидов, входящих в стандарт. Стоимость препарата была взята из цен ДЛО 2006 г. с учетом средней региональной надбавки (30 %) и составила 29,9 руб. [6, 7].

Исходя из того, что курс лечения преднизолоном составлял 10 дней, а суточная доза препарата была равна 30 мг, стоимость одного курса лечения преднизолоном равнялась 17,94 руб. При известном числе курсов пероральных стероидов (табл. 2) рассчитывали затраты на лечение пероральными стероидами на 100 человек. В группе пациентов, принимавших будесонид/формотерол в режиме ГДПТ они составили 270,36 руб., в группе пациентов, принимавших будесонид/формотерол в ФД — 392,17 руб., в группе пациентов, принимавших сальметерол/флутиказон в ФД — 408,49 руб.

В конечном итоге затраты, связанные с обострениями БА, рассчитывали путем суммирования затрат на госпитализацию и затрат на использование курсов пероральных стероидов (табл. 3).

Согласно данным табл. 3 затраты, связанные с обострениями БА, в группе пациентов, получавших терапию

Таблица 3

**Затраты, связанные с обострениями бронхиальной астмы**

| Препарат                           | Общая стоимость курсов пероральных стероидов, руб. | Общая стоимость госпитализаций, руб. | Суммарные расходы, руб. |
|------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| Будесонид/формотерол в режиме ГДПТ | 270,36                                             | 3231,13                              | 3501,49                 |
| Будесонид/формотерол в ФД          | 392,17                                             | 4970,97                              | 5363,14                 |
| Сальметерол/флутиказон в ФД        | 408,49                                             | 12675,96                             | 13084,45                |

Таблица 4

**Суммарные затраты при лечении бронхиальной астмы различными видами терапии**

| Фармакотерапия                     | Стоимость лечения 1 человека, руб. | Стоимость лечения 100 человек, руб. | Общая стоимость госпитализаций на 100 человек, руб. | Стоимость курсов пероральных стероидов на 100 человек, руб. | Общая стоимость на 100 человек, руб. |
|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Будесонид/формотерол в режиме ГДПТ | 12352,74                           | 1235274                             | 3231,13                                             | 270,36                                                      | 1238775,49                           |
| Будесонид/формотерол в ФД          | 14175,28                           | 1417528                             | 4970,97                                             | 392,17                                                      | 1422891,14                           |
| Сальметерол/флутиказон в ФД        | 14290,57                           | 1429057                             | 12675,96                                            | 408,49                                                      | 1442141,45                           |

Таблица 5

**Стоимость различных видов фармакотерапии бронхиальной астмы и эффективность их лечения**

| Фармакотерапия              | Суммарные прямые затраты, руб. | Эффективность лечения Ef   |                                         | Показатель «затраты/эффективность», руб. /чел. |
|-----------------------------|--------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------|
|                             |                                | Средний % пациентов с НХКА | Количество пациентов с НХКА на 100 чел. |                                                |
| Будесонид/формотерол (ГДПТ) | 1238775,49                     | 65                         | 65                                      | 19058,08                                       |
| Будесонид/формотерол (ФД)   | 1422891,14                     | 50                         | 50                                      | 28457,82                                       |
| Сальметерол/флутиказон (ФД) | 1442141,45                     | 55                         | 55                                      | 26220,75                                       |

будесонидом/формотеролом в режиме ГДПТ, составили 3501,49 руб., в группе пациентов, принимавших будесонид/формотерол в ФД — 5363,14 руб., а в группе пациентов, получавших сальметерол/флутиказон в ФД — 13084,45 руб.

**Суммарные затраты на лечение бронхиальной астмы.** Суммарные затраты на 100 человек при трех разных видах терапии (будесонид/формотерол ГДПТ, будесонид/формотерол в ФД и сальметерол/флутиказон в ФД) рассчитывали как сумму затрат на фармакотерапию и затрат на лечение обострений (табл. 4).

В целом, прямые медицинские затраты в группах пациентов, получавших будесонид/формотерол ГДПТ, будесонид/формотерол в ФД и сальметерол/флутиказон в ФД, составили 1238775,49 руб., 1422891,14 руб. и 1442141,45 руб. на 100 человек соответственно. Таким образом, терапия будесонидом/формотеролом в режиме гибкого дозирования позволит избежать дополнительных затрат на госпитализацию и применение пероральных стероидов.

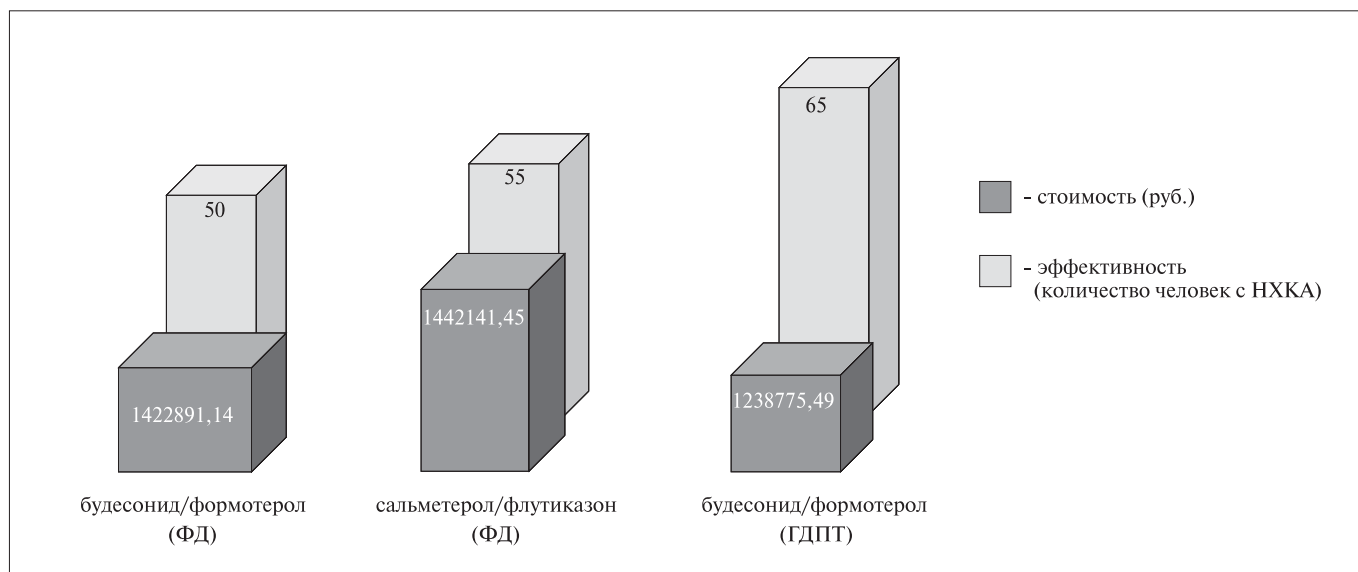
**Анализ «затраты/эффективность».** Как было указано выше, для проведения фармакоэкономического анализа мы использовали анализ «затраты/эффективность», так как сравниваемые схемы фармакотерапии обладают различной клинической эффективностью. На заключительном этапе исследования рассчитывали коэффициенты «затраты/эффективность» (CER) для каждого режима фармакотерапии (табл. 5).

Показатель «затраты/эффективность» составил 19058,08 руб. /человек, 28457,82 руб. /чел. и 26220,75 руб. /чел. для будесонида/формотерола ГДПТ, будесонида/формотерола в ФД и сальметерола/флутиказона в ФД соответственно.

Таким образом, терапия будесонидом/формотеролом в режиме ГДПТ оказалась доминирующей альтернативой в терапии бронхиальной астмы в сравнении с терапией сальметеролом/флутиказоном в ФД и терапией будесонидом/формотеролом в ФД (рис. 1).



Стоимость различных видов фармакотерапии бронхиальной астмы и эффективность их лечения



### Обсуждение

В течение последних лет отмечается отчетливая тенденция к более широкому применению комбинированных препаратов в терапии БА. При этом на первом плане перед врачом стоит задача о выборе более эффективного и менее затратного лекарственного препарата. В нашем фармакоэкономическом исследовании мы провели анализ затрат и с помощью данных клинического исследования [10], оценили показатель «затраты/эффективность» фармакотерапии комбинированными препаратами Симбикорт Турбухалер в режиме гибкого дозирования и фиксированных дозах, а также Серетид Мультидиск в фиксированных дозах. В результате проведенных фармакоэкономических расчетов было выявлено, что наиболее экономически приемлемым и наиболее эффективным режимом фармакотерапии БА является терапия препаратом

Симбикорт Турбухалер ГДПТ. Также было показано, что применение Симбикорта ГДПТ позволит исключить дополнительные затраты на госпитализацию и применение курсов пероральных стероидов. Стоит отметить, что назначение препарата Симбикорт Турбухалер в режиме гибкого дозирования требует от врача и пациента высокой степени взаимодействия между врачом и пациентом.

### Заключение

По результатам проведенного фармакоэкономического анализа на основании данных клинического исследования, проведенного *R. Aalbers и соавт.* [10], можно сделать вывод о том, что использование препарата Симбикорт Турбухалер в режиме гибкого дозирования является экономически более приемлемым у пациентов со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной астмой в амбулаторных условиях.

### Литература

1. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Учеб. / Под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003; 640: Серия «XXI век».
2. Чучалин А. Г. Федеральная целевая программа «Концепция развития пульмонологической службы России на 2002-2007 гг.».
3. Княжеская Н. П. Глюкокортикостероиды в терапии бронхиальной астмы. РМЖ 2002; 10: 5.
4. Ребров А. П. Обострения бронхиальной астмы. Саратов, 1998.
5. Приказ Росздравнадзора от 30.12.2005 № 2943-Пр/05 «О ценах на препараты, включенных в программу ДЛО в 2005 году».
6. Приказ Росздравнадзора от 22.12.2004 № 660-Пр/04 «Об установлении торговых надбавок к зарегистрированным ценам на лекарственные средства, которыми обеспечиваются отдельные категории граждан».
7. Тельнова Е. А. Система льготного лекарственного обеспечения населения России. М.: 2006; 293-295.
8. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 25.09.2006 № 678 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с астмой».
9. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. Совместный доклад Национального института Сердца, Легких и Крови США, Всемирной Организации Здравоохранения. пересмотр 2002г. М.: изд-во Атмосфера. 2002; 160.
10. Aalbers R., Backer V., Kava T. T. K., Omenaas E. R., Sandström T., Jorup C. and Welte T. AMD budesonide/formoterol compared with fixed-dose salmeterol/fluticasone. Current medical research and opinion 2004; 20: 2: 225-240.
11. Lumb H. M., Culy C. R., Faulds D. Inhaled Fluticasone Propionate. A Pharmacoeconomic review of its use in the management of asthma. Pharmacoeconomics 2000; 18: 5: 487-510: 17.

# Фармакоэкономическая эффективность атипичных антипсихотиков у больных шизофренией

Ю. Б. Белоусов<sup>1,2</sup>, Д. Ю. Белоусов<sup>2,3</sup>, В. В. Омеляновский<sup>1,2</sup>, А. С. Бекетов<sup>2</sup>, Е. А. Бойко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Российский государственный медицинский университет, г. Москва

<sup>2</sup> — Российское общество клинических исследователей, г. Москва

<sup>3</sup> — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

**Введение.** Шизофрения — одно из наиболее распространенных психических расстройств, характеризующееся сочетанием продуктивной (галлюцинаторно-бредовой, кататоно-гебефренной, аффективной и другой) и негативной (апатия, абulia, алогия, эмоциональная и социальная отгороженность и другой) симптоматики, поведенческих и когнитивных нарушений (памяти, внимания, мышления и др.) и приводящее к неблагоприятным социальным и экономическим последствиям [41].

**Эпидемиология и социально-экономическое бремя шизофрении.** Известно, что существуют узкое и широкое определения шизофрении. Первое включает, в основном, симптомы первого ранга в момент начала болезни. Заболеваемость (частота возникновения новых случаев в популяции, англ. incidence) шизофренией в узком смысле практически одинакова во всех странах мира. В то же время при более широком понимании болезни, неоднозначно определенном в рамках различных школ и в разных странах, заболеваемость может значительно варьировать: от 0,3 до 22 случаев на 1000 населения [43]. Заболеваемость шизофренией в РФ в возрастной группе 15-19 лет составляет 0,12 случаев в год на 1000 населения. Максимальные значения заболеваемости зарегистрированы в возрастной группе 20-39 лет — 0,22 случая на 1000 населения в год. В более старших возрастных группах этот показатель уменьшается — до 0,11 случаев на 1000 населения в возрасте 40-59 лет, и минимален в возрастной группе старше 60 лет — 0,01 на 1000 населения [42].

Распространенность (англ. prevalence — относительная частота признака, болезни, состояния, экспозиции в популяции) шизофрении, по различным данным, может значительно варьировать, что может быть связано с различиями периода и методологии наблюдения за больными. Распространенность шизофрении в течение жизни колеблется в диапазоне от 0,5 до 1,6%; т.е. из 100 человек 1 за свою жизнь переносит шизофрени-

ческий эпизод [43]. По данным немецких авторов, распространенность психотических симптомов в Европе в 2000-2004 г.г. составляет 26 случаев на 1000 населения за год и 45 случаев на 1000 населения за всю жизнь. Психотические синдромы в данном исследовании включали шизофрению, шизоаффективные и бредовые расстройства, а также психотическую симптоматику в рамках депрессивных и биполярных расстройств. По другим данным, распространенность шизофрении и шизофреноформных расстройств в Европе составляет 7 на 1000 населения, в Голландии — 4 случая за всю жизнь и 2 случая на 1000 населения в год, в Великобритании — 4 случая на 1000 населения [43].

В то же время, эпидемиологические обзоры показывают, что распространенность галлюцинаций и бредовых расстройств в общей популяции составляет 10-15% [43]. Несмотря на то, что эти признаки еще не имеют клинической релевантности или могут быть связаны со злоупотреблениями психоактивными веществами, они с большой долей вероятности позволяют предсказывать клиническое развитие психотических расстройств в дальнейшем [43].

Распространенность шизофрении в РФ составляет 0,08 на 1000 населения в группе до 14 лет, 0,5 на 1000 населения в возрасте 15-19 лет и 4,28 на 1000 населения в возрасте 20-39 лет. Пик распространенности шизофрении приходится на наиболее трудоспособную возрастную группу 40-59 лет — 5,42 больных на 1000 населения. В более старшей возрастной группе (от 60 лет) распространенность снижается до 2,62 на 1000 населения. Данное снижение регистрируемой распространенности шизофрении в старшей возрастной группе может быть связано с прекращением врачебного наблюдения за значительной частью больных шизофренией [42] и самоубийствами [43].

Шизофрения влечет серьезные финансовые издержки для больных, их родственников и экономики

в целом. Это заболевание является наиболее дорогостоящим расстройством, регистрируемым в психиатрических службах. Стоимость болезни (СОІ) сравнима с потерями вследствие онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, которые входят в число приоритетных направлений финансирования в здравоохранении. Затраты на лечение шизофрении складываются из прямых расходов на лекарственные средства, госпитализацию и уход за больными; а также не прямых затрат вследствие снижения производительности труда, инвалидизации, потери трудоспособности и преждевременной смерти пациентов, вынужденного прекращения трудовой деятельности их родственниками, а также социальных проблем, в первую очередь связанных с повышением преступности [41, 43].

Показано, что прямые затраты на лечение шизофрении в Великобритании составляют 1,6%, в Нидерландах и Франции — 2%, в США — 2,5%, в Германии — 1,3% общего бюджета, выделенного на здравоохранение [43]. Затраты на лечение шизофрении в Российской Федерации могут достигать 40% бюджета, выделенного на лечение психических заболеваний при 15% доле таких больных в общем контингенте, охваченном психиатрической помощью [41]. Не менее 90% прямых затрат при этом приходится на наиболее ресурсоемкую больничную службу за счет высокого уровня регоспитализации и длительности больничного лечения. При этом каждая десятая госпитализация связана с социальными причинами в связи с неразвитостью внебольничных служб реабилитации и поддержки, 30% госпитализаций клинически не обоснованы (как и в общей медицине) и могут быть заменены альтернативными формами внебольничной помощи. Часто госпитализируемые пациенты (около 10% от получающих лечение) обходятся психиатрическим службам в 10 раз дороже; на них приходится треть бюджета всех больных шизофренией на участке психоневрологического диспансера. При этом на лекарственное обеспечение при использовании типичных нейролептиков в качестве препаратов первого выбора приходится до 25% медицинских затрат, а доля больных, получающих современные атипичные антипсихотики, не превышает 10%. Проводимая нерациональная лекарственная терапия удорожает лечение без прироста её безопасности и эффективности [41].

Непрямые затраты, связанные с шизофренией, могут превышать прямые расходы в 9 раз, что характерно практически для всех психических расстройств, за исключением геронтологических заболеваний [41]. Шизофрения относится к первой десятке ведущих причин инвалидности в мире. Так, в Отчете ВОЗ о состоянии здоровья населения в мире шизофрения входит в восьмерку заболеваний с самым высоким показателем инвалидизации за год жизни в возрастной группе 15-44 года [43]. Более 60% больных шизофренией трудоспособного возраста являются инвалидами [41],

в РФ эта цифра может достигать 265 тыс. чел. Безработица больных превышает таковую в общем населении на порядок. Социальная, трудовая и бытовая несостоятельность больных является следствием проявления не только самого заболевания, но и нежелательных эффектов терапии, снижения комплаентности к лечению и стигматизации болезни.

Сопутствующие соматические заболевания (сердечно-сосудистые, диабет II типа и т.д.), а также суицидальные тенденции (риск суицида составляет 9-13%) значительно сокращают продолжительность жизни больных шизофренией, которая в среднем на 10 лет меньше, чем в популяции [41].

Таким образом, шизофрения относится к заболеваниям с преобладающей ролью не прямых затрат, связанных со снижением трудоспособности, инвалидизацией и преждевременной смертью пациентов трудоспособного возраста. Кроме того, шизофрения крайне неблагоприятно влияет как на показатели здравоохранения, вызывая рост смертности и инвалидизации пациентов, так и на социальные индикаторы, приводя к повышению частоты суицидальных явлений, проявлений насилия и агрессивности, вплоть до совершения преступных действий. Поэтому рациональная и фармакоэкономически эффективная лекарственная терапия шизофрении позволит не только снизить прямые затраты на лечение данного заболевания, но и улучшить значения индикаторных социальных показателей и показателей здравоохранения.

#### ***Рациональная психофармакотерапия шизофрении.***

В настоящее время существуют эффективные фармакологические методы лечения шизофрении. Задача рационального использования ограниченного фармацевтического бюджета предполагает использование препаратов с доказанной не только клинической, но и экономической эффективностью.

Основой терапии шизофрении являются антипсихотические препараты. Препараты первого поколения, или традиционные антипсихотики, обладают антагонистическим действием в отношении дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов и являются наиболее эффективными препаратами при лечении психотических симптомов, однако их прием ассоциирован с выраженными неврологическими побочными эффектами, такими как экстрапиримидные расстройства и поздняя дискинезия [25].

Препараты второго поколения, или атипичные антипсихотики, обладают большей эффективностью и безопасностью [15]. В клинических исследованиях показано, что атипичные антипсихотики более эффективны в отношении негативных симптомов шизофрении, что связано с меньшей частотой экстрапиримидных [27] и других вторичных причин негативных симптомов (например, депрессии) [29]. Атипичные антипсихотики вызывают меньше неврологических побочных эффектов по сравнению с препаратами первого поколения [2, 3, 10, 15, 20-23, 25, 30, 31], улучшая качество жизни пациентов.

Одним из важнейших факторов, определяющих эффективность терапии и долгосрочный прогноз лечения у больных шизофренией, является приверженность пациентов к соблюдению режима и схемы лечения [17]. По различным данным, 20-60% больных шизофренией не придерживаются предписанной им схемы лечения нейролептиками [5, 20, 28, 35]. В то же время, показано, что высокая комплаентность к лечению может позволить значительно снизить частоту рецидивов шизофрении [18]. Поэтому наиболее эффективным способом повышения комплаентности и снижения частоты рецидивов является назначение больным инъекционных лекарственных форм пролонгированного действия. Препараты пролонгированного действия назначают в форме инъекций с интервалом в 2-4 недели, что устраняет необходимость в ежедневном приеме. Имеются убедительные доказательства того, что нейролептики-депо улучшают соблюдение режима и схемы лечения и снижают частоту рецидивов и госпитализаций [3, 4, 9, 11-13, 14, 32, 33, 36]. Рекомендации по лечению больных шизофренией, например, «Стандарты оказания помощи больным шизофренией» опубликованные Московским научно-исследовательским институтом психиатрии Росздрава (2006 г.) [41], Американской ассоциацией психиатров [1], Группой изучения исходов у больных шизофренией (PORT) [19]

и Техасским проектом изучения алгоритмов назначения лекарственных средств (ТМАР) [24] настоятельно рекомендуют практически врачам рассматривать назначение препаратов депо формы пациентам, не соблюдающих схему лечения препаратами для приема внутрь.

Тем не менее, применение атипичных антипсихотиков, в том числе и форм пролонгированного действия, ограничено их относительно высокой стоимостью по сравнению с традиционными препаратами. В ходе многочисленных зарубежных исследований фармакоэкономической эффективности атипичных антипсихотиков, основанных на результатах проспективных, рандомизированных и контролируемых клинических исследований, показано, что применение данного класса препаратов является экономически эффективным не только за счет снижения частоты рецидивов и повторных госпитализаций пациентов с шизофренией, но и вследствие улучшения социального функционирования таких больных [41].

В связи с этим целью данного исследования стала сравнительная оценка экономической эффективности применения различных атипичных антипсихотиков, назначаемых больным шизофренией.

**Методология.** Исследуемая популяция пациентов представляла собой больных хронической шизофренией, ранее перенесших рецидив, потребовавший

Дерево решений, созданное для экономической оценки антипсихотиков в лечении больных хронической шизофренией

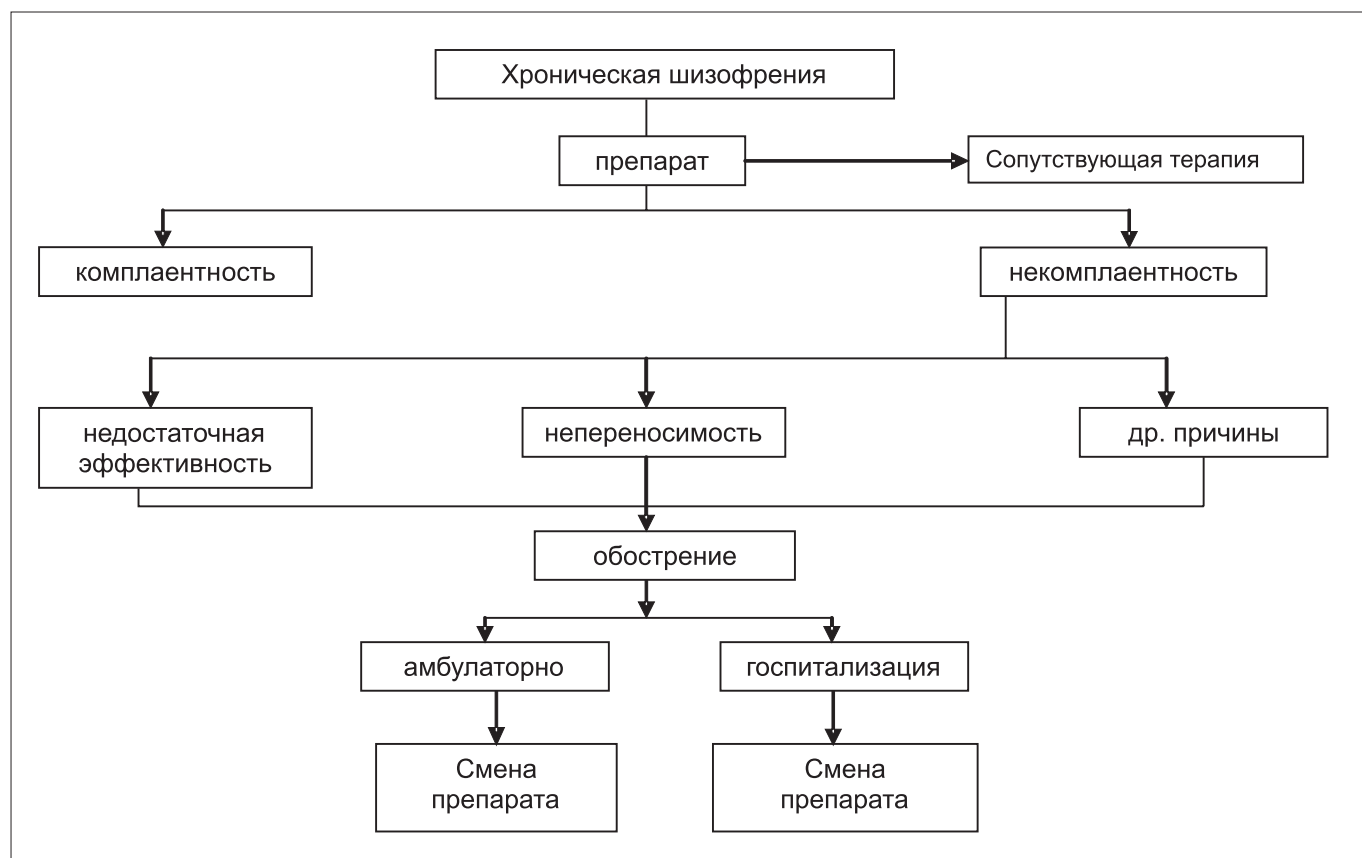


Рис. 1

госпитализации. Сравнимаемыми препаратами были оланзапин для приема внутрь (Зипрекса<sup>®</sup>, фирмы Эли Лилли), кветиапин для приема внутрь (Сероквель, фирмы АстраЗенека), рисперидон для приема внутрь (Рисполепт<sup>®</sup>), зипрасидон (Зелдокс<sup>®</sup>, фирмы Пфайзер) и рисперидон ПДИ (Рисполепт<sup>®</sup> Конста<sup>™</sup>, фирмы Янссен-Силаг). На основании литературных данных, свидетельствующих о значительно более высокой клинической эффективности атипичных антипсихотиков по отношению к типичным препаратам, сравнение с галоперидолом в рамках данного клинико-экономического анализа проведено не было.

Для проведения клинико-экономического анализа препаратов сравнения была построена модель принятия решений. Структура модели для амбулаторных больных шизофренией показана на *рис. 1*. Используемые значения клинических параметров (показатели комплаентности, эффективности, переносимости, частота рецидивов и неблагоприятных событий, а также сопутствующая терапия) были получены из результатов опубликованных рандомизированных клинических исследований [23, 26]. Кроме того, были учтены результаты имеющихся фармакоэкономических и эпидемиологических исследований [6, 8, 37, 40], а также мнения клинических экспертов.

Длительность цикла терапии в модели лечения хронической шизофрении составила 12 месяцев. В данной модели целевой аудиторией являлись российские плательщики системы здравоохранения. В экономическую оценку были включены все прямые медицинские затраты на лечение шизофрении.

Данные были проанализированы, затем на основании усредненных розничных цен в аптеках г. Москвы по состоянию на 20.01.2007 г. [34], прейскурантов на оказываемые медицинские услуги ряда учреждений здравоохранения г. Москвы [38, 39], рассчитывалась средняя стоимость затрат на терапию шизофрении.

В данном клинико-экономическом анализе максимально объективно учтены все возможные прямые затраты на лечение, а дизайн исследования совмещал в себе как доказательные данные, так и модельные расчеты.

### Клинико-экономический анализ

#### Значения клинических параметров.

В *табл. 1* перечислены основные показатели комплаентности в течение 12 месяцев лечения атипичными антипсихотиками [6, 23, 26].

Данные о продолжительности рецидивов, требовавших госпитализацию, получали из российских публикаций эпидемиологических исследований *Рытик Э. Г.* (1993 г.) и *Зозуля Т. В.* (1998 г.) [37, 40]. По этим двум исследованиям была рассчитана средняя продолжительность пребывания в стационаре. Данные о продолжительности рецидивов, не требовавших госпитализации, в доступной литературе не найдены, поэтому было использовано мнение клинических экспертов (*см. табл. 2*).

При некомплаентности пациентов, в связи с обострением шизофрении, возможна госпитализация

Таблица 1

Показатели соблюдения режима и схемы лечения

| МНН<br>(Торговое наименование)                               | Параметр       |                  | Продолжительность<br>комплаентности, мес. | Источник<br>данных |
|--------------------------------------------------------------|----------------|------------------|-------------------------------------------|--------------------|
|                                                              | Комплаентны, % | Некомплаентны, % |                                           |                    |
| Оланзапин (Зипрекса <sup>®</sup> )                           | 36             | 64               | 9,2                                       | [23]               |
| Кветиапин (Сероквель)                                        | 18             | 82               | 4,6                                       | [23]               |
| Рisperидон (Рисполепт <sup>®</sup> )                         | 21             | 79               | 4,8                                       | [23]               |
| Зипрасидон (Зелдокс <sup>®</sup> )                           | 26             | 74               | 3,5                                       | [23]               |
| Рisperидон ПДИ (Рисполепт <sup>®</sup> Конста <sup>™</sup> ) | 74             | 26               | 11,6                                      | [26]               |

Таблица 2

Продолжительность рецидива (количество дней во время эпизода)

| Параметр                    | Количество дней | Источник данных              |
|-----------------------------|-----------------|------------------------------|
| Требующие госпитализации    | 66,5            | [37, 40]                     |
| Не требующие госпитализации | 5,0             | Группа клинических экспертов |

Таблица 3

Частота госпитализации или амбулаторного лечения шизофрении в случае обострения

| МНН<br>(Торговое наименование)                               | Госпитализация, % | Амбулаторно, % | Источник данных |
|--------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|-----------------|
| Оланзапин (Зипрекса <sup>®</sup> )                           | 11                | 89             | [23]            |
| Кветиапин (Сероквель)                                        | 20                | 80             | [23]            |
| Рisperидон (Рисполепт <sup>®</sup> )                         | 15                | 85             | [23]            |
| Зипрасидон (Зелдокс <sup>®</sup> )                           | 18                | 82             | [23]            |
| Рisperидон ПДИ (Рисполепт <sup>®</sup> Конста <sup>™</sup> ) | 4,9               | 95,1           | [44]            |



Таблица 4

## Сопутствующая терапия при лечении шизофрении антипсихотиками

| МНН<br>(Торговое наименование)         | Сопутствующая терапия, % назначения                                                                                                                                                                                           | Источник данных                     |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Оланзапин<br>(Зипрекса®)               | Препараты лития – 1%<br>Противозипептические – 4%<br>Антидепрессанты – 14%<br>Снотворные, седативные – 3%<br>Анксиолитики – 15%<br>Антихолинергические – 8%<br>Антидиабетические <i>per os</i> , инсулин – 2%<br>Статины – 1% | [23]                                |
| Кветиапин<br>(Сероквель®)              | Препараты лития – 1%<br>Противозипептические – 3%<br>Антидепрессанты – 8%<br>Снотворные, седативные – 4%<br>Анксиолитики – 14%<br>Антихолинергические – 3%<br>Антидиабетические <i>per os</i> , инсулин – 2%<br>Статины – 4%  | [23]                                |
| Рisperидон<br>(Рисполепт®)             | Препараты лития – 1%<br>Противозипептические – 4%<br>Антидепрессанты – 16%<br>Снотворные, седативные – 9%<br>Анксиолитики – 10%<br>Антихолинергические – 9%<br>Антидиабетические <i>per os</i> , инсулин – 2%<br>Статины – 3% | [23]                                |
| Зипрасидон<br>(Зелдокс®)               | Препараты лития – 1%<br>Противозипептические – 3%<br>Антидепрессанты – 12%<br>Снотворные, седативные – 7%<br>Анксиолитики – 9%<br>Антихолинергические – 7%<br>Антидиабетические <i>per os</i> , инсулин – 4%<br>Статины – 4%  | [23]                                |
| Рisperидон ПДИ<br>(Рисполепт® Конста™) | Препараты лития – 1%<br>Противозипептические – 4%<br>Антидепрессанты – 16%<br>Снотворные, седативные – 9%<br>Анксиолитики – 10%<br>Антихолинергические – 9%<br>Антидиабетические <i>per os</i> , инсулин – 2%<br>Статины – 3% | Считали равными Рисполепту, по [23] |

Таблица 5

## Стоимость обследований и консультаций перед госпитализацией [38, 39, 41]

| Обследования и консультации | Стоимость, руб. |
|-----------------------------|-----------------|
| Лабораторные методы         | 1611,29         |
| Инструментальные методы     | 742,74          |
| Консультации                | 746,95          |
| Итого                       | 3100,98         |

Таблица 6

## Стоимость изучаемых лекарственных средств для терапии шизофрении и коррекции побочных эффектов

| Наименование программ                        | Стоимость пребывания 1 дня, руб. |
|----------------------------------------------|----------------------------------|
| Лечение в круглосуточном стационаре с уходом | 294,16                           |
| Лечение в дневном стационаре                 | 114,50                           |

Таблица 7

Средняя розничная стоимость сравниваемых антипсихотиков [34]

| Наименование                                                              | Ср. розничная цена, руб. | Стоимость 1 мг, руб. |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------|
| Оланзапин (Зипрекса® тб п/о 10 мг бл №7х4)                                | 4456,45                  | 15,92                |
| Кветиапин (Сероквель тб п/о 200 мг бл №10х6)                              | 5103,17                  | 0,43                 |
| Рisperидон (Рисполепт® тб п/о 4 мг бл №10х2)                              | 2534,13                  | 31,68                |
| Зипрасидон (Зелдокс® капс 60 мг бл №10х3)                                 | 3119,45                  | 1,74                 |
| Рisperидон ПДИ (Рисполепт® Конста™ пор д/сусп в/м пролонг. 25 мг фл №1)   | 5297,95                  | 211,92               |
| Рisperидон ПДИ (Рисполепт® Конста™ пор д/сусп в/м пролонг. 37,5 мг фл №1) | 7707,65                  | 205,54               |
| Рisperидон ПДИ (Рисполепт® Конста™ пор д/сусп в/м пролонг. 50 мг фл №1)   | 9761,18                  | 195,22               |

Таблица 8

Средняя дозировка и цена сравниваемых антипсихотиков в сутки

| МНН (Торговое наименование)         | Средняя суточная доза, мг                  | Средняя стоимость в сутки, руб.               | Допущения [Источник данных]                                                                                                               |
|-------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Оланзапин (Зипрекса®)               | 20,1                                       | 320,00                                        | Назначается 1 раз в день в средней дозе 10-15 мг/сут (низкие дозы – 5-10 мг/сут, высокие – 15-20 мг/сут) [23].                            |
| Кветиапин (Сероквель)               | 543,4                                      | 233,67                                        | Назначается 2 раза в день в средней дозе 300-600 мг/сут (низкие дозы – 100-300 мг/сут, высокие – 600-800 мг/сут) [23].                    |
| Рisperидон (Рисполепт®)             | 3,9                                        | 123,56                                        | Назначается 1 раз в день [23].                                                                                                            |
| Зипрасидон (Зелдокс®)               | 112,8                                      | 196,28                                        | Назначается 2 раз в день [23].                                                                                                            |
| Рisperидон ПДИ (Рисполепт® Конста™) | 31,86 (за ½ мес.)<br>или<br>1,05 в сут.*** | 6 657,35 (в мес.)*<br>или<br>218,85 в сут.*** | Назначают с 14-дневным интервалом. Допущение: 60% пациентов получают в дозе 25 мг, 25% в дозе 37,5 мг и 15% в дозе 50 мг в сутки** [5-8]. |

\* – к стоимости каждой инъекции ПДИ была добавлена стоимость введения препарата, равная 43,74 руб. x 2 раза в мес. = 87,48 руб. [39]. Эта стоимость инъекции является дополнительной издержкой назначения инъекции больным шизофренией, получающим лекарственные формы ПДИ; \*\* – мнение экспертов; \*\*\* – при 30,42 суток в месяце.

больного или лечение его в амбулаторных условиях. В табл. 3 показана вероятность необходимости в госпитализации или амбулаторном лечении.

В табл. 4 представлена частота назначения сопутствующей терапии при применении рассматриваемых атипичных антипсихотиков.

**Стоимость медицинских услуг перед госпитализацией и самой госпитализацией.** При поступлении больного шизофренией в стационар осуществляется ряд обследований и консультаций, стоимость которых указана в табл. 5. По направлению участковых врачей-психиатров или при необходимости «долечивания» после выписки из стационара больной может быть направлен в дневной стационар, при этом объем лабораторных анализов, инструментальных методов исследований и консультаций специалистов является таким же, как и в больничном отделении. Данные о стоимости пребывания в круглосуточном и дневном стационаре указаны в табл. 6.

**Стоимость изучаемых лекарственных средств для терапии шизофрении и коррекции побочных эффектов.**

На основании усредненных розничных цен в аптеках г. Москвы по состоянию на 20.01.2007 г. [34] была рассчитана средняя стоимость 1 мг препаратов (табл. 7).

Для расчета средней суточной стоимости лечения рассматриваемыми антипсихотиками были использованы средние дозы препаратов, используемых в исследовании CATIE [23] и других [5-8]. Результаты расчета представлены в табл. 8.

Принимая во внимание тот факт, что лечение атипичными антипсихотиками требует проведения сопутствующей терапии [23], была также рассчитана стоимость лечения дополнительными препаратами. Мы предположили, что сопутствующая терапия назначалась как комплаентным, так и некомплаентным больным на весь временной горизонт клинико-экономического анализа – 12 мес. При этом был сделан ряд допущений об используемых торговых наименованиях и для анализа были использованы минимальные дозы. На основании усредненных розничных цен в аптеках г. Москвы по состоянию на 20.01.2007 г. [34] была рассчитана средняя стоимость 1 мг сопутствующих препа-

Таблица 9

Стоимость сопутствующей терапии [23, 34]

| Группа препаратов                         | Допущения относительно торгового наименования и фирмы-изготовителя                      | Средняя стоимость 1 уп., руб. | Средняя стоимость 1 мг, руб. | Средняя стоимость в сут., руб. |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Препараты лития                           | Седалит таб. 300 мг блистер №10х5, Россия, Фармстандарт-Окт. (ср. сут доза 600 мг)      | 72                            | 0,0048                       | 2,88                           |
| ПЭП                                       | Депакин хроно 500 мг. таб. п/о флакон №30, Франция, Санофи Винтроп (ср. сут доза 1 г)   | 414                           | 0,02                         | 20,00                          |
| Антидепрессанты                           | Амитриптилин таб. п/о 25 мг №50, Россия, АЛСИ Фарма (ср. сут доза 150 мг)               | 22                            | 0,0176                       | 2,64                           |
| Снотворные, седативные                    | Имован таб. 7,5 мг блистер №5х4, Франция, Рон-Пуленк Рорер (3,75 мг в сут.)             | 260                           | 1,73                         | 6,49                           |
| Анксиолитики                              | Клоназепам таб. 0,5 мг блистер №30, Польша, Тархом.ФЗ Польфа, (ср. сут доза 1 мг)       | 46                            | 3,06                         | 3,06                           |
| Антихолинергические                       | Акинетон таб. 2 мг блистер №100, Германия, Кноль (ср. сут доза 6 мг)                    | 225                           | 1,12                         | 6,72                           |
| Антидиабетические <i>per os</i> , инсулин | Актрапид НМ пенфил/амп. 100МЕ/мл 3мл №5, Дания, Ново Нордиск                            | 1150                          | -                            | 38,33                          |
|                                           | Манинил таб. 5мг флакон №120, Германия, Берлин-Хеми (ср. доза 10 мг/сут.)               | 88                            | 0,15                         | 1,5                            |
| Статины                                   | Симвагексал таб. п/о 20 мг блистер №10х3, Германия, Гексал/Салютас (ср. сут доза 40 мг) | 270                           | 0,45                         | 18,00                          |

Рис. 2

Схема фармакоэкономического анализа: оланзапин

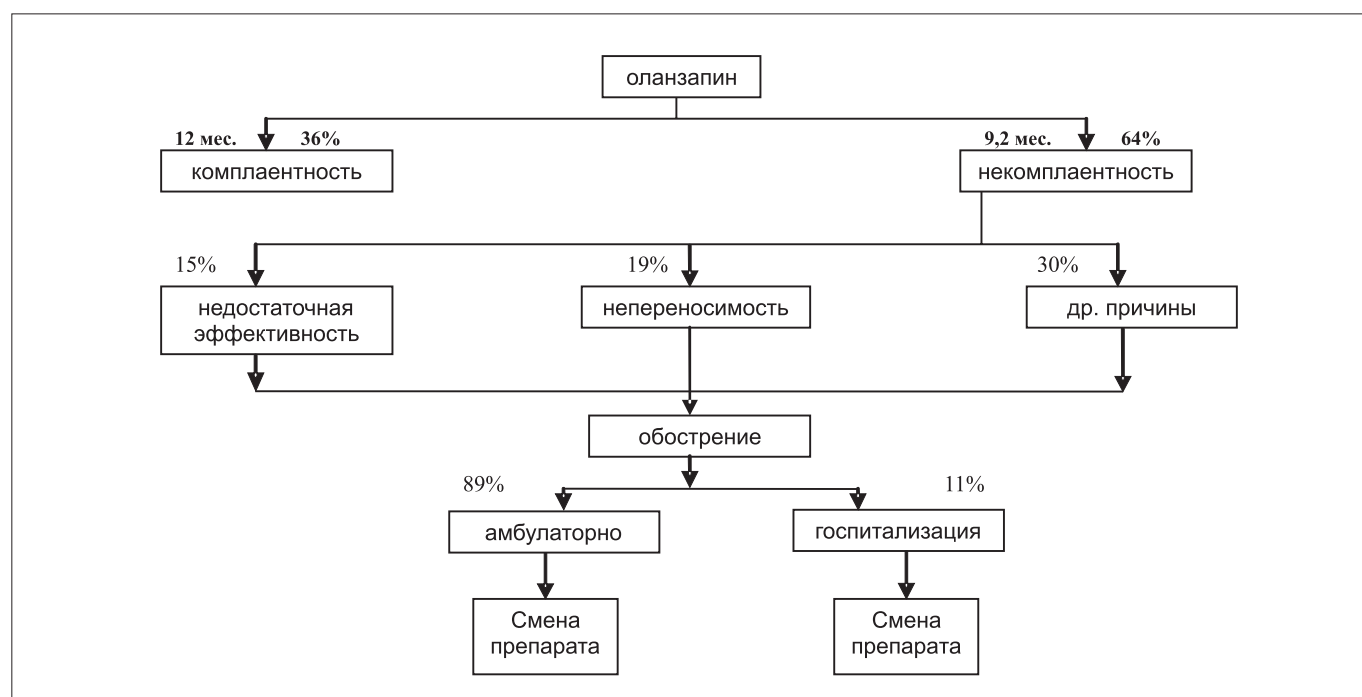


Таблица 10

Результаты клинко-экономического анализа оланзапина

| Показатели                                                                           | Стоимость       |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Стоимость лечения комплаентных пациентов                                             | 4 204 800,00р.  |
| Стоимость сопутствующей терапии в год                                                | 122 869,95р.    |
| Стоимость лечения некомплаентных пациентов                                           | 5 731 614,72р.  |
| Стоимость лечения после замены оланзапина на клозапин                                | 43 392,06р.     |
| Стоимость обследований перед госпитализацией и самой госпитализации                  | 159 544,84р.    |
| Стоимость обследований перед амбулаторным лечением и наблюдение в дневном стационаре | 209 241,42р.    |
| СУММА на 100 больных (12 мес. терапии)                                               | 10 471 463,00р. |
| Эффективность (комплаентность), %                                                    | 36              |
| Показатель «стоимость-эффективность»                                                 | 290 873,97р.    |

Рис. 3

Схема фармакоэкономического анализа: кветиапин

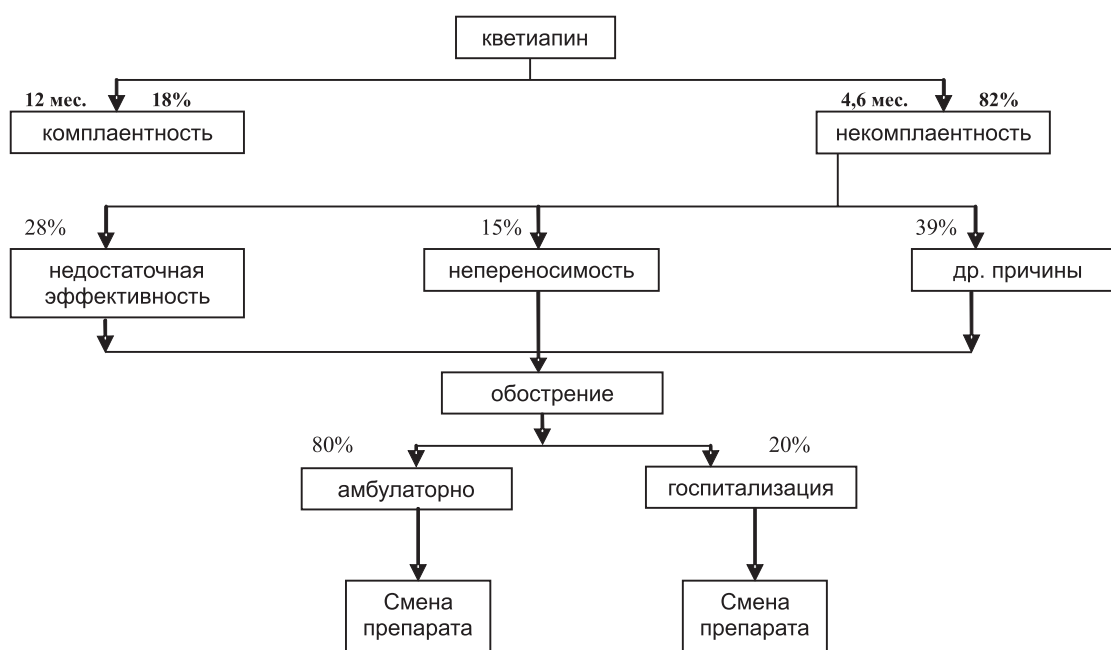


Таблица 11

Результаты клинко-экономического анализа кветиапина

| Показатель                                                                           | Стоимость      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Стоимость лечения комплаентных пациентов                                             | 1 535 211,90р. |
| Стоимость сопутствующей терапии в год                                                | 118 486,30р.   |
| Стоимость лечения некомплаентных пациентов                                           | 2 681 228,66р. |
| Стоимость смены кветиапина на клозапин                                               | 146 932,49р.   |
| Стоимость обследований перед госпитализацией и самой госпитализации                  | 371 666,97р.   |
| Стоимость обследований перед амбулаторным лечением и наблюдение в дневном стационаре | 240 980,29р.   |
| СУММА на 100 больных (12 мес. терапии)                                               | 5 094 506,61р. |
| Эффективность (комплаентность), %                                                    | 18             |
| Показатель «стоимость-эффективность»                                                 | 283 028,14р.   |

ратов и стоимость терапии в сутки. Результаты анализа представлены в табл. 9.

В случае непереносимости, недостаточной эффективности или вследствие других причин производится замена используемого атипичного антипсихотика на другой препарат, при этом терапия антипсихотиком

предыдущей линии отменяется. Нами сделано допущение о том, что препаратом замены будет клозапин (Азалептин таб. 100 мг фл. №50, Россия, фирма Органика) в среднесуточной дозе 0,2 гр. стоимостью 199 руб. за 1 уп., 0,04 руб. за 1 мг или 7,96 руб. за среднесуточную дозу [34].

Схема фармакоэкономического анализа: рисперидон для приема внутрь

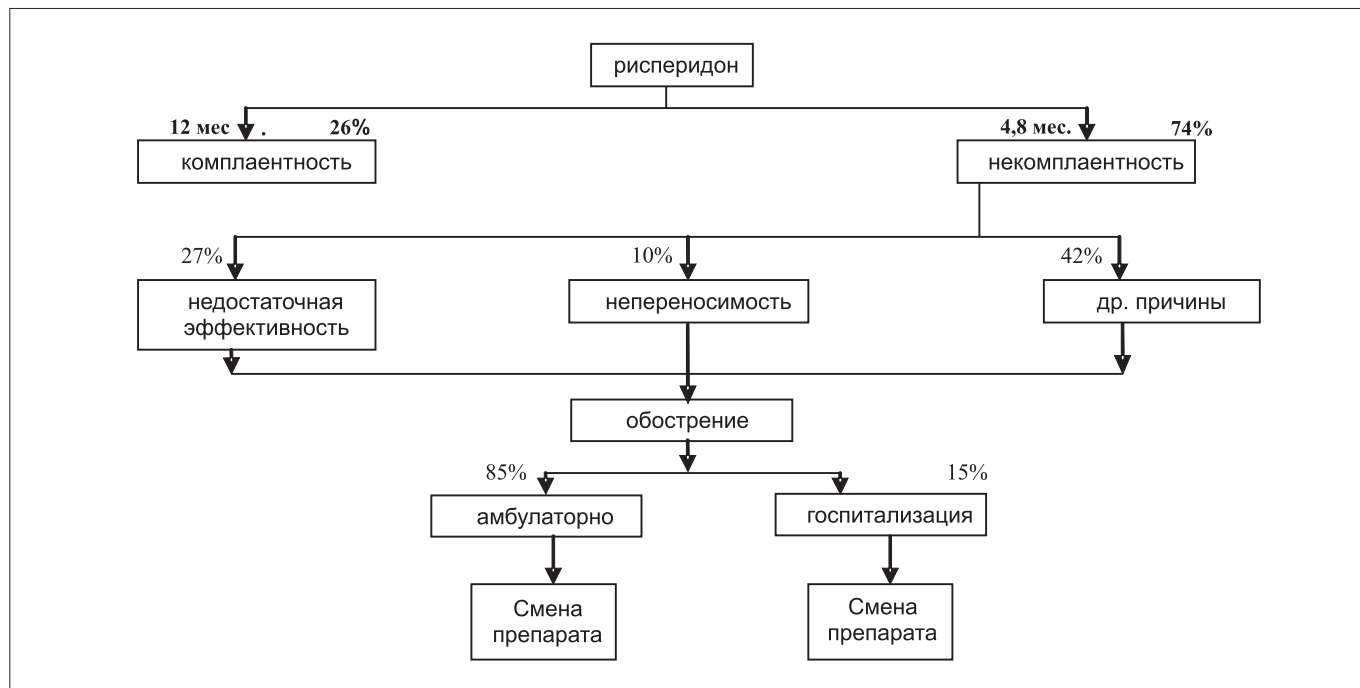


Таблица 12

Результаты клинко-экономического анализа рисперидона для приема внутрь

| Показатель                                                                           | Стоимость      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Стоимость лечения комплаентных пациентов                                             | 1 172 584,40р. |
| Стоимость сопутствующей терапии в год                                                | 149 018,55р.   |
| Стоимость лечения некомплаентных пациентов                                           | 1 335 088,54р. |
| Стоимость смены рисперидона на клозапин                                              | 129 013,90р.   |
| Стоимость обследований перед госпитализацией и самой госпитализации                  | 251 555,08р.   |
| Стоимость обследований перед амбулаторным лечением и наблюдение в дневном стационаре | 231 061,89р.   |
| СУММА на 100 больных (12 мес. терапии)                                               | 3 268 322,36р. |
| Эффективность (комплаентность), %                                                    | 26             |
| Показатель «стоимость-эффективность»                                                 | 125 704,71р.   |

**Схемы фармакоэкономических анализов сравниваемых препаратов.** На рис. 2-6 представлены схемы экономического анализа атипичных антипсихотиков из расчета 12 мес. лечения для 100 больных. В табл. 10-14 показаны результаты исследования для каждого рассматриваемого препарата.

### Результаты

В табл. 16 представлены обобщенные результаты разработанных моделей лечения шизофрении, по данным исследования CATIE [23] и др. [26, 44], рассчитанные для 100 пациентов и 12-месячного периода проведения терапии.

Проведенный анализ показывает, что Рисполепт® Конста™ представляет собой наиболее фармакоэкономически эффективный вариант лечения больных шизофренией, ранее перенесших рецидивы, требовавшие госпитализации.

### Обсуждение

В результате проведенного анализа данных литературы установлено, что в общей структуре затрат на лечение больных шизофренией преобладающая роль принадлежит так называемым непрямым, или косвенным, затратам, связанным со снижением трудоспособности, инвалидизацией и преждевременной смертью пациентов трудоспособного возраста. Шизофрения крайне неблагоприятно влияет не только на показатели здравоохранения, но и на социальные индикаторы, приводя к повышению частоты суицидальных явлений, проявлений насилия и агрессивности, вплоть до совершения преступных действий. Поэтому обоснованный выбор клинически и экономически эффективной рациональной лекарственной терапии данного заболевания позволит не только снизить прямые затраты на лечение шизофрении, но и улучшить значения индикаторных социальных показателей и показателей здравоохранения.



Схема фармакоэкономического анализа: зипрасидон

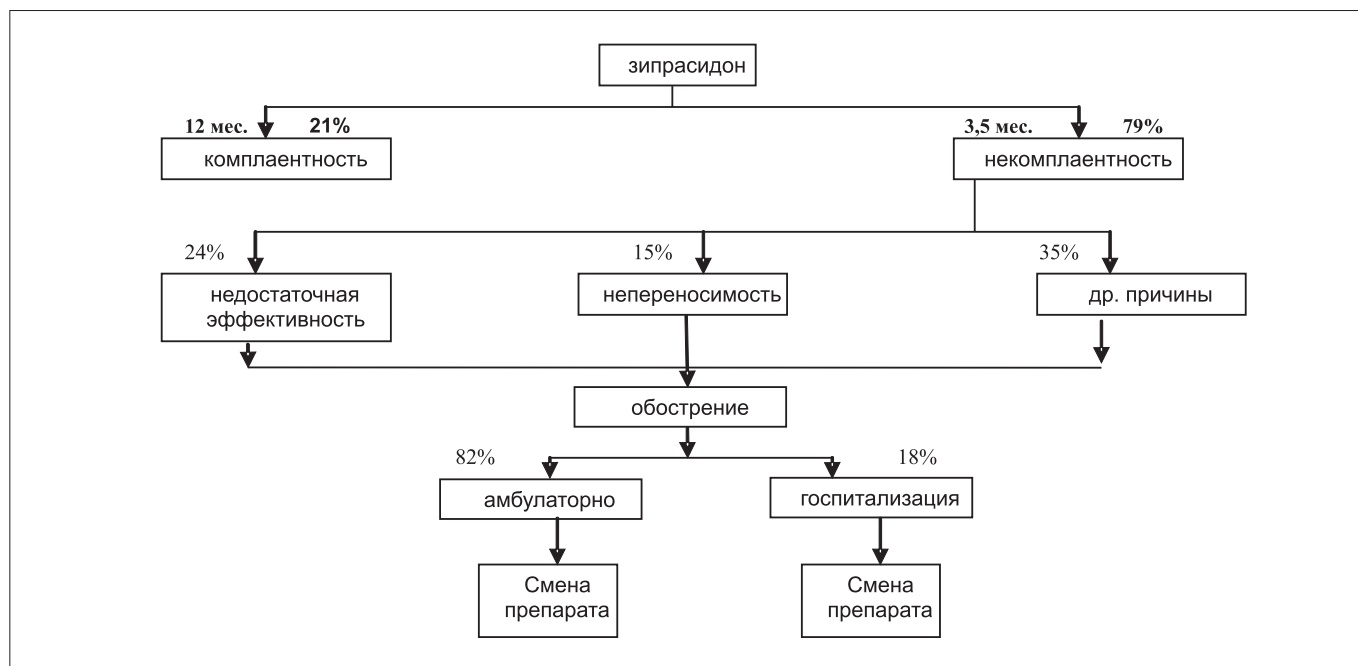


Таблица 13

Результаты клинко-экономического анализа зипрасидона

| Показатель                                                                           | Стоимость      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Стоимость лечения комплаентных пациентов                                             | 1 504 486,20р. |
| Стоимость сопутствующей терапии в год                                                | 162 749,85р.   |
| Стоимость лечения некомплаентных пациентов                                           | 1 650 936,60р. |
| Стоимость смены зипрасидона на клозапин                                              | 162 599,16р.   |
| Стоимость обследований перед госпитализацией и самой госпитализации                  | 322 262,46р.   |
| Стоимость обследований перед амбулаторным лечением и наблюдение в дневном стационаре | 237 968,03р.   |
| СУММА на 100 больных (12 мес. терапии)                                               | 4 041 002,30р. |
| Эффективность (комплаентность), %                                                    | 21             |
| Показатель «стоимость-эффективность»                                                 | 192 428,68р.   |

Известно, что применение антипсихотических препаратов второго поколения, или атипичных антипсихотиков, позволяет не только повысить эффективность и безопасность лечения в краткосрочном периоде, но и приводит к повышению приверженности пациентов к терапии, что позволяет избежать повторных госпитализаций и сократить длительность пребывания в стационаре, а также снизить косвенные затраты, связанные с преждевременной инвалидизацией пациентов трудоспособного возраста, вынужденным прекращением трудовой деятельности их родственниками, а также рядом возможных социальных проблем. В то же время, применение атипичных антипсихотиков в Российской Федерации ограничено их относительно высокой стоимостью в условиях жестко лимитированных государственных ресурсов, выделяемых на психиатрическую помощь. Поэтому обеспечение эффективного лечения больных шизофренией является не только медико-социальной, но и клинко-экономической задачей, тре-

бующей проведения сравнительных исследований экономической эффективности применения различных атипичных антипсихотиков с целью принятия клинически и экономически обоснованных решений о назначении терапии пациентам с шизофренией.

При проведении клинко-экономического анализа новых атипичных антипсихотиков нами установлено, что наименьшее соотношение «стоимость/эффективность» (CER) на 1 больного в год характерно для препарата Рисполепт® Конста™. Это связано с особенностями его фармакокинетики и более длительной приверженностью пациентов к лечению, что приводит к снижению количества обследований, частоты госпитализаций и затрат на амбулаторное лечение.

Можно утверждать, что применение Рисполепт® Конста™ в качестве препарата первой линии терапии является клинически и экономически оправданным, а его внедрение и использование в широкой клинической практике позволяет существенно сократить бюджетные расходы на лечение больных шизофренией.

Схема фармакоэкономического анализа: рисперидон ПДИ

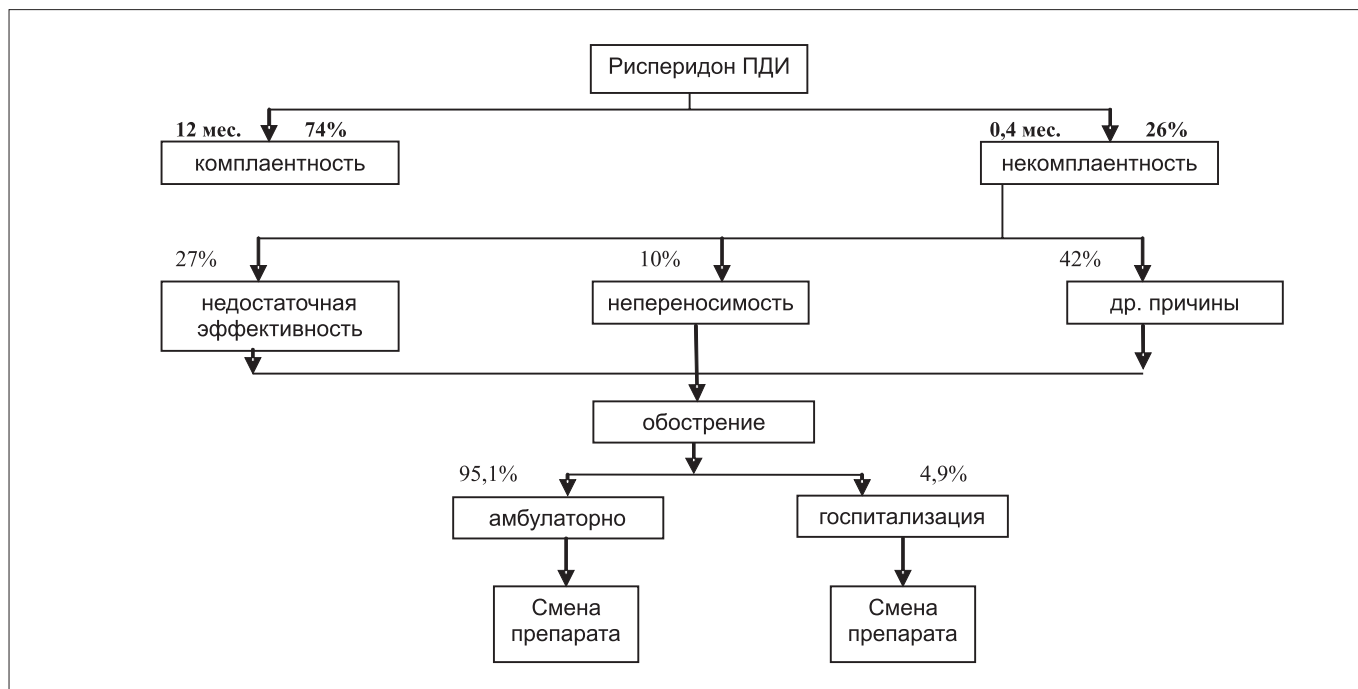


Таблица 14

Результаты клинко-экономического анализа рисперидона ПДИ

| Показатель                                                                           | Стоимость      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Стоимость лечения комплаентных пациентов                                             | 5 911 138,50р. |
| Стоимость сопутствующей терапии в год                                                | 149 018,55р.   |
| Стоимость лечения некомплаентных пациентов                                           | 69 237,14р.    |
| Стоимость смены рисперидона на клозапин                                              | 73 030,39р.    |
| Стоимость обследований перед госпитализацией и самой госпитализации                  | 28 872,18р.    |
| Стоимость обследований перед амбулаторным лечением и наблюдение в дневном стационаре | 90 830,47р.    |
| СУММА на 100 больных (12 мес. терапии)                                               | 6 322 127,22р. |
| Эффективность (комплаентность), %                                                    | 74             |
| Показатель «стоимость-эффективность»                                                 | 85 434,15р.    |

#### Литература

1. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 1997 Apr; 154 Suppl. 4: 1-63
2. Chakos M, Lieberman J, Hoffman E, Bradford D, Sheitman B. Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. Am J Psychiatry 2001; 158:518-26.
3. Davis JM, Chen N, Glick ID. A metaanalysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. Arch Gen Psychiatry 2003; 60:553-64.
4. Davis JM, Matalon L, Watanabe MD, et al. Depot antipsychotic drugs: place in therapy. Drugs 1994 May; 47 (5): 741-73
5. Duncan JC, Rogers R. Medication compliance in patients with chronic schizophrenia: implications for the community management of mentally disordered offenders. J Forensic Sci 1998 Nov; 46 (3): 1133-7
6. Edwards N, Locklear J, Rupnow M, Diamond R, et al. Cost-effectiveness evaluation of long-acting risperidone. Poster presentation for Financing Mental and Addictive Disorders; Venice, Italy, Scuola Grande di San Giovanni Evangelista, March 18-20, 2005.
7. Edwards N, Rupnow M, Locklear J, et al. Cost-effectiveness evaluation of long-acting risperidone. [Poster] Presented at ISPOR 9th Annual International Meeting. May 2004, Washington, D.C.
8. Edwards N, Rupnow M, Pashos C, et al. Cost-effectiveness evaluation of long-acting risperidone. Pharmacoeconomics 2005; 23 (3): 299-314
9. Ereshefsky L, Saklad SR, Jann MW, et al. Future of depot neuroleptic therapy: pharmacokinetic and pharmacodynamic approaches. J Clin Psychiatry 1984 May; 45 (5 Pt 2): 50-9
10. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. BMJ 2000; 321:1371-6.
11. Glazer WM, Kane JM. Depot neuroleptic therapy: an underutilized treatment option. J Clin Psychiatry 1992 Dec; 53 (12): 426-33
12. Hogarty GE, Anderson CM, Reiss DJ, et al. Family psychoeducation, social skills training, and maintenance chemotherapy in the aftercare treatment of schizophrenia: II. Two-year effects of a controlled study on relapse and adjustment. Environmental-Personal Indicators in the Course of Schizophrenia (EPICS) Research Group. Arch Gen Psychiatry 1991 Apr; 48 (4): 340-7
13. Hogarty GE, Schooler NR, Ulrich R, et al. Fluphenazine and social therapy in the aftercare of schizophrenic patients: relapse analyses of a two-year controlled study of fluphenazine decanoate and fluphenazine hydrochloride. Arch Gen Psychiatry 1979 Nov; 36 (12): 1283-94
14. Johnson DA, Pastorski G, Ludlow JM, et al. The discontinuance of maintenance neuroleptic therapy in chronic schizophrenic patients: drug and social consequences. Acta Psychiatr Scand 1983 May; 67 (5): 339-52
15. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry 1988; 45:789-96.
16. Kelly GR, Scott JE, Mamon J. Medication compliance and health education among outpatients with chronic mental disorders. Med Care 1990 Dec; 28 (12): 1181-97
17. Kendler KS, Gallagher TJ, Abelson JM, et al. Lifetime prevalence, demographic risk factors, and diagnostic validity of nonaffective psychosis as assessed in a US community sample: the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 1996 Nov; 53 (11): 1022-31
18. Kissling W. Compliance, quality assurance and standards for relapse prevention in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 1997; 89 Suppl. 382: 16-24
19. Lehman AF, Steinwachs DM. Translating research into practice: the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. Schizophr Bull 1998; 24 (1): 1-10

Таблица 15

Результаты клинико-экономического анализа zipрасидона

| Показатель                                                                           | ОЛА                 | КВЕ                 | ЗИП                 | РИС per os          | РИС ПДИ            |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| Стоимость лечения комплаентных пациентов                                             | 4 204 800,00р.      | 1 535 211,90р.      | 1 504 486,20р.      | 1 172 584,40р.      | 5 911 138,50р..    |
| Стоимость сопутствующей терапии в год                                                | 122 869,95р.        | 118 486,30р.        | 162 749,85р.        | 149 018,55р.        | 149 018,55р.       |
| Стоимость лечения некомплаентных пациентов                                           | 5 731 614,72р.      | 2 681 228,66р.      | 1 650 936,60р.      | 1 335 088,54р.      | 69 237,14р.        |
| Стоимость смены на клозапин                                                          | 43 392,06р.         | 146 932,49р.        | 162 599,16р.        | 129 013,90р.        | 73 030,39р.        |
| Стоимость обследований перед госпитализацией и самой госпитализации                  | 159 544,84р.        | 371 666,97р.        | 322 262,46р.        | 251 555,08р.        | 28 872,18р.        |
| Стоимость обследований перед амбулаторным лечением и наблюдения в дневном стационаре | 209 241,42р.        | 240 980,29р.        | 237 968,03р.        | 231 061,89р.        | 90 830,47р.        |
| СУММА на 100 больных (12 мес. терапии)                                               | 10 471 463,00р.     | 5 094 506,61р.      | 4 041 002,30р.      | 3 268 322,36р.      | 6 322 127,22р.     |
| Эффективность (комплаентность), %                                                    | 36                  | 18                  | 21                  | 26                  | 74                 |
| <b>Показатель «стоимость-эффективность»</b>                                          | <b>290 873,97р.</b> | <b>283 028,14р.</b> | <b>192 428,68р.</b> | <b>125 704,71р.</b> | <b>85 434,15р.</b> |

Примечание. ОЛА — оланзапин; КВЕ — кветиапин; РИС per os — рисперидон per os; ЗИП — zipрасидон; РИС ПДИ — рисперидон пролонгированного действия в инъекциях.

- Leucht S, Barnes TRE, Kissling W, Engel RR, Correll C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003;160:1209–22.
- Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res* 1999;35:51–68.
- Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:1581–9.
- Lieberman J.A., Stroup T.S., McEvoy J.P., Swartz M.S., Rosenheck R.A., Perkins D.O., Keefe R.S.E., Davis S.M., Davis C.E., Lebowitz B.D., Severe J., Hsiao J.K. Эффективность антипсихотических препаратов у больных хронической шизофренией. Расширенный реферат с комментариями С.Н. Мосолова // *Терапия психических расстройств*, №1, 2006 г. [http://www.psychiatry-therapy.ru/archive/n1-2006/n1-2006\\_160.html](http://www.psychiatry-therapy.ru/archive/n1-2006/n1-2006_160.html)
- Miller AL, Chiles JA, Chiles JK, et al. The Texas Medication Algorithm Project (TMAP) schizophrenia algorithms. *J Clin Psychiatry* 1999 Oct; 60 (10): 649–57
- Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry* 2005;10:79–104.
- Oliveras JM, Rodriguez A, Povey M, Diels J, Jacobs A on behalf of the e-STAR study group. 6-month follow-up from the electronic- Schizophrenia Adherence Treatment Registry (e-STAR) of patients in Spain who were initiated to Risperidone Long-Acting Injection (RLAI). // 9th ISPOR European Congress, Copenhagen, Denmark, 28–31 October 2006. e-STAR Spain cohort, Draft 1, 09 June 06
- Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, et al. Effectiveness and cost of olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2693–702.
- Scottish Schizophrenia Research Group. The Scottish First Episode Schizophrenia Study, II: treatment: pimozide versus flupenthixol. *Br J Psychiatry* 1987 Mar; 150: 334–8
- Tollefson GD, Sanger TM. Negative symptoms: a path analytic approach to a double-blind, placebo- and haloperidol-controlled clinical trial with olanzapine. *Am J Psychiatry* 1997;154:466–74.
- Tuunainen A, Wahlbeck K, Gilbody S. Newer atypical antipsychotic medication in comparison to clozapine: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res* 2002;56:1–10.
- Wahlbeck K, Cheine M, Essali A, Adams C. Evidence of clozapine's effectiveness in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Am J Psychiatry* 1999;156:990–9.
- Weiden PJ, Dixon L, Frances A, et al. Neuroleptic noncompliance in schizophrenia. In: Tamming CA, Schulz SC, editors. *Advances in neuropsychiatry and psychopharmacology: schizophrenia research*. Vol. 1. New York: Raven Press, 1991: 285–96
- Weiden PJ, Olsson M. Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1995; 21 (3): 419–29
- [www.medlux.ru](http://www.medlux.ru) от 20.01.2007 г.
- Young JL, Zonana HV, Shepler L. Medication noncompliance in schizophrenia: codification and update. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1986; 14 (2): 105–22
- Yousef HA. A five-year follow-up study of chronic schizophrenics and other psychotics treated in the community: depot haloperidol decanoate versus other neuroleptics. *Adv Ther* 1989; 67: 186–95
- Зозуля Т.В. Эпидемиологическое исследование психически больных пожилого и старческого возраста и вопросы организации медико-социальной помощи // Автореферат диссертации на соискание ученой степени д.м.н., Москва, 1998 г.
- Прейскурант на оказание медицинских услуг клиники Научного центра психического здоровья РАМН, Москва, 2006 г.
- Прейскурант на оказании медицинских услуг больницы им. Боткина, 2006 г.
- Рытик Э.Г. Разработка клинико-статистических групп для оценки деятельности психиатрических стационаров // Автореферат диссертации на соискание ученой степени д.м.н., Москва, 1993 г.
- Стандарты оказания помощи больным шизофренией. Московский НИИ психиатрии Росздрава. Под редакцией В.Н.Краснова, И.Я. Гуровича, С.Н.Мосолова, А.Б.Шмуклера, Москва, 2006 г.
- Краснов С.Ю. Новые Санкт-Петербургские ведомости. 2004. №4. С.16–18
- Rossler W., Salize H.J., van Os J., Riecher-Rossler A. Бремя шизофрении и психотических расстройств в странах Евросоюза (расширенный реферат) // *Психиатрия и фармакотерапия*. Том 11/№ 2/2006
- Fleishhacker WW, Eerdeckens M, Karcher K, et al. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 2003 Oct; 64 (10): 1250–7

# Фармакогенетика аминогликозидной тугоухости

Ю. Б. Белоусов<sup>1</sup>, М. Г. Абакаров<sup>1</sup>, М. М. Магомедов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Кафедра клинической фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакокинетики ФУВ ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава, г. Москва

<sup>2</sup> — Кафедра отоларингологии ГОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Росздрава, г. Москва

*Поводом для генетических исследований при аминогликозидной тугоухости явилось появление в литературе описания семейных случаев тугоухости, развившихся в результате применения аминогликозидных антибиотиков (АГ), вначале в Японии в 1957 году [1], а затем и в других странах [2,3,4]. В. Konigsmark и А. Gorlin в 1976 году [4] предположили, что при аминогликозидной тугоухости имеет место аутосомно-доминантное наследование с неполной пенетрантностью, а по другим данным, сцепленный с полом, передающийся по материнской линии дефект ДНК, кодирующей митохондриальные ферменты [1]. Д. Ни с соавт. [5] описали в Китае 36 семей с наследственной предрасположенностью к аминогликозидной тугоухости, где носителем дефектного гена были матери. Они также пришли к заключению, что причиной предрасположенности является дефект митохондриальных ферментов.*

Поводом для генетических исследований при аминогликозидной тугоухости явилось появление в литературе описания семейных случаев тугоухости, развившихся в результате применения аминогликозидных антибиотиков (АГ), вначале в Японии в 1957 году [1], а затем и в других странах [2, 4]. В. Konigsmark и R. Gorlin в 1976 году [4] предположили, что при аминогликозидной тугоухости имеет место аутосомно-доминантное наследование с неполной пенетрантностью, а по другим данным, сцепленный с полом, передающийся по материнской линии дефект ДНК, кодирующей митохондриальные ферменты [1]. Д. Ни с соавт. [5] описали в Китае 36 семей с наследственной предрасположенностью к аминогликозидной тугоухости, где носителем дефектного гена были матери. Они также пришли к заключению, что причиной предрасположенности является дефект митохондриальных ферментов.

В 1993 году у 15 членов 3-х китайских семей с материнским типом наследования тугоухости Т. Prezant с соавт. [6] идентифицировали мутацию A1555G в 12S РНК, которая не была обнаружена у 278 человек контрольной группы. Впоследствии та же самая мутация была найдена в семьях с тугоухостью, вызванной АГ, в Японии, Заире, Испании, Израиле, причем и у лиц с тугоухостью, развившейся без предшествующего лекарственного анамнеза [7-9]. Это позволило авторам сделать предположение, что применение АГ в большинстве случаев является одним из пусковых механизмов для фенотипического выражения этой

мутации, т. е. вместо факторов внешней среды, таких как аминогликозиды, могут выступать аллельные варианты ядерных генов, которые, взаимодействуя с мутацией A1555G способны ускорить развитие слуховых расстройств.

В 1995 году С. Vacino с соавт. [10] у 5 итальянцев, находящихся в родстве по материнской линии и ставших глухими после лечения АГ, идентифицировали еще одну мутацию в 12S РНК, которая была обозначена как DT9HCN.

Отмечена клиническая вариабельность в фенотипическом выражении ототоксичности у лиц с A1555G мутацией. С одной стороны, относительно быстрое развитие серьезных нарушений слуха у членов китайских семей после введения небольших доз АГ и незначительные нарушения слуха и шум в ушах, с другой у 3 из 7 пациентов из США. В одном случае наблюдалось прогрессивное снижение слуха с исходом в глухоту через 17 лет после введения АГ [8].

Молекулярный анализ у 41 американских пациентов с тугоухостью, развившейся после применения АГ показал, что только 7 пациентов (17%) имели мутацию A1555G. У 4 из них в семейном анамнезе имелось указание на развитие тугоухости с тем же диагнозом у лиц, находящихся в родстве с ними по материнской линии [8].

Имеются данные, хотя и немногочисленные, что описанные мутации предполагают токсическое повреждение волосковых клеток (ВК) нейроэпителия улитки без вовлечения в процесс вестибулярной системы [11-13].

Интересно и важно, что мутация A1555G находится точно в области гена, для которого были описаны мутации резистентности в дрожжах и *Tetrahymena*, а также зарегистрировано связывание аминогликозидного антибиотика с бактерией [14-16]. Это означает, что в результате мутации у человека митохондриальный ген 12Sг РНК в этой области становится подобным рибосомному гену РНК бактериальной клетки. Другими словами, действие АГ на волосковые клетки у лиц с описанной мутацией подобно действию антибиотика на бактериальную клетку.

На генетические исследования возлагают большие надежды, поскольку разгадка молекулярных механизмов АГ тугоухости помогла бы выделить те части лекарственного средства, которые являются необходимыми для бактерицидной активности, и те, которые являются ответственными за ототоксичность.

Данные генетических исследований объясняют еще одну особенность действия аминогликозидов на кортиева орган: различия в механизмах, темпах развития и прогнозе острых и хронических слуховых расстройств.

Первые не связаны с генетической мутацией и связаны со способностью аминогликозидов вызывать блокаду кальциевых каналов N — и P/Q типа и антагонизмом с кальцием за места связывания на клеточной мембране [17]. Способность АГ вытеснять кальций из мест его связывания свидетельствует о некотором кальций-зависимом физиологическом механизме, потенциально восприимчивом к этим лекарствам. Электростатические мембранные взаимодействия и антагонизм кальция могут также объяснять экспериментальные эффекты на микрофонный потенциал улитки. В латеральной стенке органа острое подавление микрофонного потенциала стрептомицином могло быть полностью устранено промыванием раствором с высоким содержанием хлорида кальция [18]. Аналогично, угнетение кохлеарного микрофонного потенциала при введении гентамицина в перилимфатическое пространство также может быть восстановлено насыщенным раствором хлорида кальция [19]. Преходящее ослабление кохлеарных вызванных потенциалов после внутривенного вливания гентамицина у пациентов может быть также основано на антагонизме с кальцием в плазматической мембране [20]. Эти острые эффекты, связанные с блокадой входа кальция в волосковые клетки, наблюдаются также *in vitro* [21], и по механизмам развития не связаны с хроническими расстройствами слуха, вызванными действием лекарств.

Аминогликозиды в относительно низких концентрациях (приблизительно 50 мкг/л) также блокируют канал трансдукции в наконечниках stereocilia [22, 23]. Это действие непосредственно не ведет к смерти волосковых клеток [24], которая происходит только при более высоких концентрациях (например, 0,5-1 мг/л) в культурах эксплантата [25]. Кроме того, смерти клетки предшествует поглощение лекарственного средства в клетки [26, 27]. По мнению авторов,

эффект на канал трансдукции не может объяснять различную чувствительность между популяциями волосковых клеток в том же самом эпителии (внутренний против внешних волосковых клеток: вестибулярный тип I против клеток II типа).

В случае хронических слуховых расстройств клетки погибают по механизму апоптоза [28] — запрограммированной смерти клеток [29]. В настоящее время не существует доказательств, что АГ стимулируют (инициируют) апоптоз непосредственно, в результате участия АГ в биохимических механизмах функционирования ВК [30]. Однако в качестве биохимического механизма, вызывающего морфологические изменения, характерные для апоптоза, в литературе активно обсуждается роль свободно-радикального окисления липидов биомембран, белков и ДНК. Предполагается, что эти и другие компоненты клетки в результате окисления будут структурно изменены и функционально инактивированы: митохондрии при этом являются одним из наиболее важных мишеней. Развитие процессов по такому сценарию может вызвать повышение входа кальция в клетку и активировать протеолитические ферменты лизосом, что способно вызвать активацию факторов транскрипции, регулирующих экспрессию гена в механизмах апоптоза [31]. Возможность гибели ВК по описанному сценарию обосновывается результатами исследований, которые показали, что АГ способны образовывать хелатные комплексы с железом, который активизирует свободно-радикальное окисление в ВК, а антиоксиданты, такие как глутатион и фермент супероксид-дисмутаза, оказывали заметное защитное действие на ВК в экспериментах на животных [32-35]. Первичное событие, происходящее непосредственно после образования хелатного комплекса аминогликозида с железом, остается загадкой [30].

Действительно, при моделировании нейросенсорной тугоухости, морфологические изменения во внутреннем ухе воспроизводятся далеко не у всех животных. Например, *in vivo* у морских свинок АГ надежно воспроизводят ототоксические эффекты, которые имеют дозозависимый характер [36], но те же дозы антибиотиков не вызывали каких-либо нарушений у мышей, белой и песчаной крыс [37, 38]. В тоже время, в органотипической культуре, эксплантаты зрелых вестибулярных органов морских свинок, мышей и песчаной крысы были практически одинаково чувствительны к токсическому повреждению гентамицином [39]. Еще в ранних исследованиях, посвященных изучению ототоксичности АГ, указывалось [40-42], что у животных для достижения воспроизводимых вестибулярных и слуховых расстройств требуются дозы значительно более высокие, чем те, которые применяются в клинических условиях. Например, кошкам для изучения ототоксических эффектов стрептомицина вводили дозы до 0,8 г/кг в сутки [41, 42], тогда как в клинике суточная доза стрептомицина обычно не превышает 1 г. Это, с одной стороны, важный аргумент против экстраполяции на человека данных, получен-



ных в экспериментальных условиях, с другой, оставляет открытым вопрос о выборе адекватной животной модели как для исследования механизмов ототоксичности, так и, что особенно важно, для разработки методов профилактики и лечения обсуждаемых осложнений лекарственной терапии.

В настоящее время становится очевидным, что в основе побочного действия аминогликозидов на нейроэпителий волосковых клеток с исходом в хроническую тугоухость лежит механизм идиосинкразии. В ранних работах по изучению механизмов побочного действия аминогликозидов на внутреннее ухо, эти эффекты объяснялись токсичностью в связи кумуляцией антибиотиков в тканях и жидкостях кортиевого органа [40]. В последующем было показано, что концентрация АГ в пери- и эндолимфе не превышает 1/10 пиковых значений концентрации в сыворотке крови, а период полувыведения из тканей и жидкостей внутреннего уха может превышать 30 дней (против 3-5 часов в сыворотке крови) [43]. С другой стороны, концентрация в тканях внутреннего уха имеет тот же самый порядок величины, как и концентрация в тканях других органов, на которые АГ не оказывают токсического действия [44], а концентрации, достигнутые во внутреннем ухе различными антибиотиками, не коррелируют с величиной их ототоксического потенциала [45]. Можно было бы ожидать, что антибиотики с преимущественной вестибулотоксичностью должны достигать более высоких концентраций в вестибулярной системе, чем в улитке и наоборот. Однако этого подтвердить не удалось [46].

Волосковые клетки слуховой и вестибулярной систем реагируют на аминогликозидные антибиотики как после системного, так и местного применения [6]. Однако при радиоиммунном и цитохимическом исследовании АГ обнаруживали в поддерживающих клетках базальной мембраны и до некоторой степени в тканях латеральной стенки без признаков их токсического

поражения [47-50]. Гентамицин может быть обнаружен в ВК улитки намного раньше, чем могут быть выявлены расстройства слуха [9], а по другим данным, ВК выживали даже при том, что он обнаруживался внутри клеток нейроэпителия через 11 месяцев после прекращения лечения [51]. Эти исследования показали, что в случае с повреждением нейроэпителия аминогликозидами простой корреляции между присутствием лекарственного средства и его тропностью к отдельным структурам внутреннего уха не существует и речь, следовательно, идет об идиосинкразии к аминогликозидам. В соответствии с современными представлениями, идиосинкразия — это наследственная, качественно необычная реакция на лекарственное вещество, как правило, обусловленная генетическими аномалиями и характеризующаяся резко повышенной чувствительностью к соответствующему препарату с необычайно сильным и (или) продолжительным эффектом [52], а в основе идиосинкразии лежат реакции, обусловленные наследственными дефектами ферментных систем [53, 54]. Хотя ферменты, ответственные за развитие идиосинкразии к аминогликозидным антибиотикам, в настоящее время неизвестны, идентификация некоторых генетических мутаций, сопряженных с высокой чувствительностью слухового и вестибулярного аппаратов к аминогликозидам (они обсуждались выше), является важным аргументом в пользу данного утверждения.

Уточнение фармако-генетических механизмов нейросенсорной тугоухости имеет важное практическое значение, поскольку позволит, во-первых, отказаться от необоснованной и, как правило, неэффективной фармакотерапии с целью устранения побочных эффектов аминогликозидов, во вторых, ставит задачу разработки экспресс методов раннего выявления идиосинкразии к аминогликозидам, следовательно, и своевременной профилактики, что, на наш взгляд, вполне достижимо.

#### Литература

1. Higashi K. Unique inheritance of streptomycin-induced deafness. Clin Genet 1989; 35: 433-436.
2. Prazic M., Salaj B., Subotic R. Familial sensitivity to streptomycin. J Laryngol Otol 1964; 78:1037-1043.
3. Tsuiji T., Murai S. Familial incidence of streptomycin hearing loss and hereditary weakness of the cochlea. Audiology 1971; 10: 315-322.
4. Konigsmark B.W., Gorlin R.J. Genetic and metabolic deafness. W.B. Saunders Co., 1976; 364-365.
5. Hu D.N., Qiu W.Q., Wu B.T., Fang L.Z., Zhou F., Gu Y.P., Zhang Q.H., Yan J.H., Ding Y.Q., Wong H. Genetic aspects of antibiotic induced deafness: mitochondrial inheritance. J Med Genet 1991; 28: 79-83.
6. Prezant T.R., Agopian J.V., Bohlman M.C., Bu X., Ozlas S., Qiu W.-Q., Arnos K.S., Cortopassi G.A., Jaber L., Rotter J.I., Shohat M., and Fischel-Ghodsian N. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. Nature Gen 1993; 4: 289-294.
7. Fischel-Ghodsian N., Prezant T.R., Bu X., Ozlas S. Mitochondrial ribosomal RNA mutation in a patient with sporadic aminoglycoside ototoxicity. Am J Otolaryngol 1993; 16: 403-408.
8. Fischel-Ghodsian N., Prezant T.R., Chalraw W., Wendt K.A., Nelson R.A., Arnos K.S., Falk R.E. Mitochondrial gene mutations: a common predisposing factor in aminoglycoside ototoxicity. Am J Otolaryngol 1997; 18:173-178.
9. Hutchin T., Haworth I., Higashi K., Fischel-Ghodsian N., Stoneking M., Saha N., Arnos C., Cortopassi G. A molecular basis for human hypersensitivity to aminoglycoside antibiotics. Nucleic Acids Res 1993; 21:4174-4179.
10. Bacino C.M., Prezant T.R., Bu X., Fournier P., Fischel-Ghodsian N. Susceptibility mutations in the mitochondrial small ribosomal RNA gene in aminoglycoside induced deafness. Pharmacogenetics 1995; 5:165-172.
11. Fischel-Ghodsian N. Mitochondrial genetics and hearing loss - the missing link between genotype and phenotype. Proc Soc Exp Biol and Med 1998; 218, 1-6.
12. Fischel-Ghodsian N. Mitochondrial mutations and hearing loss - paradigm for mitochondrial genetics. Am J Hum Genet 1998; 62: 15-19.
13. Braverman I., Jaber L., Levi H., Adelman C., Arnos K.S., Fischel-Ghodsian N., Shohat M., and Elidan J. Audio-vestibular findings in patients with deafness caused by a mitochondrial susceptibility mutation and precipitated by an inherited nuclear mutation or aminoglycosides. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996; 122: 1001-1004.
14. Gravel M., Melancon P., Brakier-Gingras L. Cross-linking of streptomycin to the 16S ribosomal RNA of *Escherichia coli*. Biochemistry 1987; 26: 6227-6232.
15. Li M., Tzagaloff A., Underbrink-Lyon K., Martin N.C. Identification of the paromomycin-resistance mutation in the 15S rRNA gene of yeast mitochondria. J Biol Chem 1982; 257:5921-5928.
16. Spangler E.A., Blackburn E.H. The nucleotide sequence of the 17S ribosomal RNA gene of *Tetrahymena thermophila* and the identification of point mutations resulting in resistance to the antibiotics paromomycin and hygromycin. J Biol Chem 1985; 260: 6334-6340.

17. Corrado A.P., de Moraes I.P., Prado W.A. Aminoglycoside antibiotics as a tool for the study of the biological role of calcium ions: Historical overview. *Acta Physiol Pharmacol Latinoam* 1989; 39: 419-430.
18. Wersall J., Flock A. Suppression and restoration of the microphonic output from the lateral line organ after local application of streptomycin. *Life Sci* 1964;3:1151-1155.
19. Takada A., Schacht J. Calcium antagonism and reversibility of gentamicin-induced loss of cochlear microphonics in the guinea pig. *Hear Res* 1982; 8:179-186.
20. Ramsden R.T., Wilson P., Gibson W. Immediate effects of intravenous tobramycin and gentamicin on human cochlear function. *J Laryngol Otol* 1980; 94:521-531.
21. Dulon D., Zajic G., Aran J.-M., Schacht J. Aminoglycoside antibiotics impair calcium-entry but not viability and motility of cochlear outer hair cells. *J Neurosci Res* 1989; 24:338-346.
22. Kroese A.B.A. van den Bercken J. Effects of ototoxic antibiotics on sensory hair cell functioning. *Hear Res* 1982;6:183-197.
23. Kroese A.B.A., Das A., Hudspeth A.J. Blockage of the transduction channels of hair cells in the bull frog's sacculus by aminoglycoside antibiotics. *Hear Res* 1989; 37:203-218.
24. Kossi M., Richardson G.P., Russell U. Stereocilia bundle stiffness: Effects of neomycin, A23187 and concanavalin A. *Hear Res* 1990; 44: 217-230.
25. Richardson G.P., Russell U. Cochlear culture as a model system for studying aminoglycoside-induced Ototoxicity. *Hear Res* 1991; 53: 293-311.
26. Hiel H., Errc J., Auroousseau C., Bouali R., Dulon D., Aran J.M. Gentamycin uptake by cochlear hair cells precedes hearing impairment during chronic treatment. *Audiology* 1993;32:78-87.
27. Richardson G.P., Forge A., Kros C.J., Fleming J., Brown S.D.M., Steel K.P. Myosin VIIA is required for aminoglycoside accumulation in cochlear hair cells. *J Neurosci* 1997; 17: 9506-9519.
28. Nakagawa T., Yamane H., Takayama M., Sunami K., Nakai Y. Apoptosis of guinea pig cochlear hair cells following aminoglycoside treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998; 255:127-131.
29. Ярилин А.А. Апоптоз. Природа феномена и его роль в целостном организме. Обзор литературы. Пат. физиол. и экск. терапия. 1998; 2 : 38-48.
30. Forge A., Schacht J. Aminoglycoside antibiotics. *Audiol Neurotol* 2000; 5:3-22.
31. Satoh T., Enokido Y., Kubo T., Yamada M., Hatanaka H. Oxygen toxicity induces apoptosis in neuronal cells. *Cell Mol Neurobiol* 1998;18:649-666.
32. Tan S., Sagara Y., Liu Y., Maher P., Schubert D. The regulation of reactive oxygen species production during programmed cell death. *J Cell Biol* 1998;141:1423-1432.
33. Garret S.L., Rhee D.J., Schacht J. Attenuation of gentamicin ototoxicity by glutathione in the guinea pig *in vivo*. *Hear Res*. 1994b;77:75-80
34. Lautermann J., McLaren J., Schacht J. Glutathione protection against gentamicin ototoxicity depends on nutritional status. *Hear Res* 1995; 86:15-24.
35. Priuska E.M. Schacht J. Formation of free radicals by gentamicin and iron and evidence for an iron/gentamicin complex. *Biochem Pharmacol* 1995;50:1749-1752.
36. Li L., Forge A. Cultured explants of the vestibular sensory epithelia from adult guinea pigs and effects of gentamicin: A model for examination of hair cell loss and epithelial repair mechanisms. *Aud Neurosci* 1995; 1:111-125.
37. Brumett R.E., Fox K.E. Studies of aminoglycoside ototoxicity in animal models: В кн.: Welton A. Neu HC и др.: The Aminoglycosides. Microbiology, Clinical Use and Toxicology. New York, Marcel Dekker Inc., 1997; 419-451.
38. Henry K.R., Chole R.A., McGinn M.D., Frush D.P. Increased ototoxicity in both young and old mice. *Arch Otolaryngol* 1981; 107: 92-95.
39. Edwards J. Species Differences in susceptibility to aminoglycoside ototoxicity; MSc thesis University College London, 1997; 388-454.
40. Шантuroв А.Г., Сеников М.В. Отоотоксическое действие антибиотиков Иркутск, Восточно-сибирское книжн.изд-во, 1980; 168.
41. Hawkins J., Lurie M. The ototoxicity of streptomycin. *Ann.Otol.,Rhinol.,Laryngol.*, 1952; 61: 3: 789-809.
42. Hawkins J., Hohwey N., Lurie M. The ototoxicity of dihydrostreptomycin and neomycin in the cat. *Ann. Otol., Rhinol. a. Laryngol.*, 1953; 62: 8.
43. Tran Ba Huy P. Bernard P., Schacht J. Kinetics of gentamicin uptake and release in the rat: Comparison of inner ear tissues and fluids with other organs. *J Clin Invest* 1986; 77:1492-1500.
44. Henley C.M., Schacht J. Pharmacokinetics of aminoglycoside antibiotics in blood, inner-ear fluids and tissues and their relationship to ototoxicity. *Audiology* 1988; 27:137-146.
45. Ohtsuki K., Ohtani I., Aikawa T., Sato Y., Anzai T., Ouchi J., Saito J. The Ototoxicity and the accumulation in the inner ear fluids of the various aminoglycoside antibiotics. *Ear Res Jpn* 1982;13:85-87.
46. Dulon D., Aran J., Zajic G., Schacht J. Comparative uptake of gentamicin, netilmicin, and amikacin in the guinea pig cochlea and vestibule. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 30:96-100.
47. Balogh K., Hiraide F., Ishii D. Distribution of radioactive dihydrostreptomycin in the cochlea. *Ann Otol Rhinol* 1970;79:641-652.
48. De Groot J.C., Meeuwse F., Ruizendaal W.E., Veldman J.E. Ultrastructural localisation of gentamicin in cochlea. *Hear Res* 1990; 50: 35-42.
49. Hayashida T., Nomura Y., Iwamori M., Nagai Y., Kurata T. Distribution of gentamicin by immunofluorescence in the guinea pig inner ear. *Arch Otorhinolaryngol* 1985; 242: 257-264.
50. Hiel H., Errc J., Auroousseau C., Bouali R., Dulon D., Aran J.M. Gentamycin uptake by cochlear hair cells precedes hearing impairment during chronic treatment. *Audiology* 1993; 32: 78-87.
51. Aran J.M., Dulon D., Hiel H., Eire J.P. Auroousseau C.; Darrouzet J. L'ototoxicite d'aminosides: resultats recents sur la captation et la clairance de la gentamicine par les cellules sensorielles du iimacon osseu.x. *Rev Laryngot Otol Rhinol (Bord)* 1993; 114: 125-128.
52. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология: Т. 2, М.: Медицина, 1991; 704.
53. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. Под ред. Ю.Б.Белюсова, М.В.Леоновой. М.: Бионика, 2002; 368.
54. Скакун Н.П. Клиническая фармакогенетика. Киев, Здоров'я, 1981; 200.

# Тератогенное действие ингибиторов АПФ в I триместре беременности

А. Н. Грацианская, М. Н. Костылева

Кафедра клинической фармакологии ГОУ ВПО РГМУ, г. Москва

Артериальная гипертензия (АГ) в период беременности является распространенной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1-4]. Лечение АГ у беременных всегда является сложной задачей, поскольку необходимо учитывать одновременно «интересы» и матери, и плода, которые не всегда совпадают. Поскольку все гипотензивные препараты проникают через плаценту, они все потенциально могут оказывать нежелательное влияние на плод.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) относятся к числу наиболее часто назначаемых препаратов для лечения АГ в общей популяции больных. Препараты этой группы оказывают гипотензивное действие через конкурентное ингибирование АПФ: связывают активный каталитический фрагмент фермента и блокируют, таким образом, переход ангиотензина I в биологически активный пептид ангиотензин II.

Целенаправленное создание ингибиторов АПФ является огромным достижением в лечении АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний [5]. Они сочетают в себе преимущества эффективности, низкой частоты побочных эффектов, кардио-, васкуло- и ренопротективное действие, а также снижают частоту сердечно-сосудистых осложнений и увеличивают продолжительность и качество жизни больных при длительном применении.

Вместе с тем, ингибиторы АПФ противопоказаны во втором и третьем триместре беременности, поскольку их применение в этот период сопряжено с развитием фетопатий — группы состояний, включающих маловодие, внутриутробную задержку роста, дисплазию почек, анурию, почечную недостаточность и пренатальную смерть [6, 7].

Напротив, применение ингибиторов АПФ в первом триместре беременности не связывали с развитием внутриутробной патологии. Считалось, что повреждающее действие на плод является следствием прямого воздействия анурии и маловодия, возникающих в результате действия ингибиторов АПФ на почечную функцию плода [7-9]. Поскольку образование мочи — это ступенчатый процесс, который развивается позже, чем в первом триместре беременности [10], считалось, что почки

плода нечувствительны к действию ингибиторов АПФ вплоть до второго триместра. Хотя несколько сообщений содержали описание отдельных случаев врожденных пороков развития плода на фоне приема ингибиторов АПФ в начале беременности, таких как нарушения оксификации черепа и открытый артериальный проток, но их также объясняли вторичным повреждающим действием на фетальную почку [7-9].

Данные о том, что применение ингибиторов АПФ в первом триместре не вызывают врожденных дефектов развития пришли из небольшого количества исследований на животных и анализа отдельных сообщений. Данные о действии на плод человека были ограничены несколькими маленькими, неконтролируемыми исследованиями [11-15].

Однако поскольку ангиотензиновые рецепторы 2 типа широко представлены в тканях плода и могут играть важную роль во внутриутробном развитии [16, 17], возможно, что применение ингибиторов АПФ в первом триместре беременности повышает риск появления внутриутробных пороков развития. Для прояснения вопроса о безопасности применения ингибиторов АПФ на ранних сроках беременности *W.O. Cooper и соавт.* провели эпидемиологическое исследование с использованием большой базы данных Tennessee Medicaid с целью выяснения связи между приемом ингибиторов АПФ и риском врожденных мальформаций [18]. В этой базе данных содержатся сведения о возрасте, этнической принадлежности, образовании матери, предыдущих беременностях, среднем уровне дохода, времени обращения к врачу для наблюдения беременности (позднее — после 4 мес. беременности), курении во время беременности, годе рождения ребенка и др. сведения, позволяющие проводить эпидемиологические исследования. База данных содержит информацию о том, какой препарат и по поводу какого заболевания принимала беременная и также сведения об исходе беременности и последствиях для ребенка.

Первый триместр определялся как период 90 дней с первого дня последней менструации. Влияние на плод в первом триместре оценивалось в том случае, если мать принимала препарат хотя бы один день в течение этого промежутка времени.

Потенциальными участниками исследования были дети, рожденные между 1985 и 2000 гг., матери которых имели родовой сертификат и, соответственно, были включены в базу данных Medicaid во время беременности, в первые 90 дней жизни или включая дату смерти.

В исследование не включались дети, чьи матери страдали диабетом во время или до беременности,

поскольку известно, что диабет часто ассоциируется с врожденными аномалиями, а ингибиторы АПФ нередко назначаются таким пациентам. Кроме того, из исследования были исключены новорожденные, матери которых во время беременности принимали какие-либо другие потенциально тератогенные препараты (андрогены, варфарин, противосудорожные, препараты лития, стрептомицин, канамицин, флу-

Таблица 1

**Характеристики детей, родившихся с большими пороками развития от матерей, получавших ингибиторы АПФ в первом триместре беременности [18]**

| Порок развития                                                                          | Возраст матери, годы | Срок гестации, недели | Много или одноплодная беременность | Месяц приема в первом триместре | Возраст первого выявления порока, день жизни | Возраст последнего подтверждения диагноза на первом году жизни, день | Метод подтверждения диагноза     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------|------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Дефект межпредсердной перегородки + пульмональный стеноз                                | 28                   | 32                    | Тройня                             | 1,2                             | 5                                            | 15                                                                   | Повторная эхокардиография        |
| Дефект межпредсердной перегородки + пульмональный стеноз + открытый артериальный проток | 40                   | 38                    | Одноплодная                        | 1,2,3                           | 0                                            | 18                                                                   | Катетеризация сердца             |
| Дефект межжелудочковой и межпредсердной перегородки + пульмональный стеноз              | 18                   | 40                    | Одноплодная                        | 1,2,3                           | 0                                            | 187                                                                  | Катетеризация сердца             |
| Дефект межпредсердной перегородки + открытый артериальный проток                        | 19                   | 37                    | Одноплодная                        | 1                               | 0                                            | 227                                                                  | Повторная эхокардиография        |
| Дефект межпредсердной перегородки + открытый артериальный проток                        | 20                   | 40                    | Одноплодная                        | 1                               | 1                                            | 14                                                                   | Повторная эхокардиография        |
| Дефект межпредсердной перегородки                                                       | 26                   | 36                    | Одноплодная                        | 1,2,3                           | 0                                            | 8                                                                    | Повторная эхокардиография        |
| Открытый артериальный проток                                                            | 17                   | 38                    | Одноплодная                        | 2,3                             | 1                                            | 3                                                                    | Повторная эхокардиография        |
| Открытый артериальный проток                                                            | 28                   | 41                    | Одноплодная                        | 1,2,3                           | 3                                            | 3                                                                    | Эхокардиография                  |
| Дефект межжелудочковой перегородки                                                      | 21                   | 41                    | Одноплодная                        | 1,2,3                           | 4                                            | 354                                                                  | По оценке детского кардиолога    |
| Spina bifida                                                                            | 31                   | 35                    | Одноплодная                        | 1,2                             | 0                                            | 10                                                                   | Нейрохирургическое вмешательство |
| Микроцефалия, аномалия глаз                                                             | 24                   | 39                    | Одноплодная                        | 1,2                             | 0                                            | 212                                                                  | По оценке детского офтальмолога  |
| Coloboma                                                                                | 33                   | 37                    | Одноплодная                        | 1,2,3                           | 4                                            | 267                                                                  | По оценке детского офтальмолога  |
| Дисплазия почек                                                                         | 32                   | 37                    | Одноплодная                        | 1,2,3                           | 3                                            | 341                                                                  | УЗИ                              |
| Дисплазия почек                                                                         | 21                   | 39                    | Одноплодная                        | 1,2                             | 1                                            | 192                                                                  | По оценке уролога                |
| Гипоспадия                                                                              | 34                   | 37                    | Одноплодная                        | 1                               | 0                                            | 2                                                                    | По оценке уролога                |
| Атрезия кишечника + атрезия хоан                                                        | 36                   | 35                    | Одноплодная                        | 1,2,3                           | 0                                            | 7                                                                    | Хирургическое вмешательство      |
| Болезнь Гиршпрунга                                                                      | 27                   | 40                    | Одноплодная                        | 1,2,3                           | 2                                            | 209                                                                  | Хирургическое вмешательство      |
| Диафрагмальная грыжа                                                                    | 41                   | 38                    | Одноплодная                        | 1,2,3                           | 0                                            | 112                                                                  | Хирургическое вмешательство      |

Таблица 2

**Риск появления больших врожденных пороков развития вследствие воздействия антигипертензивных препаратов на плод в первом триместре беременности [по 19 с сокращениями]**

| Пороки развития                                              | Ингибиторы АПФ<br>(n=209) | Гипотензивные препараты<br>других групп<br>(n=202) | Отсутствие гипотензивных препаратов<br>(n=29096) |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Общее количество пороков развития, выявленное в исследовании |                           |                                                    |                                                  |
| Кол-во детей с пороками                                      | 18                        | 4                                                  | 834                                              |
| % от общего числа рождений в группе                          | 7,12                      | 1,73                                               | 2,63                                             |
| Относительный риск*                                          | 2,71                      | 0,66                                               | 1                                                |
| 95% доверительный интервал**                                 | 1,72-4,27                 | 0,25-1,75                                          |                                                  |
| Пороки развития сердечно-сосудистой системы                  |                           |                                                    |                                                  |
| Кол-во детей с пороками                                      | 9                         | 2                                                  | 294                                              |
| % от общего числа рождений в группе                          | 2,90                      | 0,70                                               | 0,78                                             |
| Относительный риск*                                          | 3,72                      | 0,89                                               | 1                                                |
| 95% доверительный интервал**                                 | 1,89-7,30                 | 0,22-3,59                                          |                                                  |
| Пороки развития ЦНС                                          |                           |                                                    |                                                  |
| Кол-во детей с пороками                                      | 3                         | 0                                                  | 80                                               |
| % от общего числа рождений в группе                          | 1,46                      | 0                                                  | 0,33                                             |
| Относительный риск*                                          | 4,39                      | —                                                  | 1                                                |
| 95% доверительный интервал**                                 | 1,37-14,02                | —                                                  |                                                  |
| Другие пороки развития                                       |                           |                                                    |                                                  |
| Кол-во детей с пороками                                      | 6                         | 2                                                  | 469                                              |
| % от общего числа рождений в группе                          | 2,71                      | 0,95                                               | 1,55                                             |
| Относительный риск*                                          | 1,75                      | 0,62                                               | 1                                                |
| 95% доверительный интервал**                                 | 0,79-3,89                 | 0,15-2,45                                          |                                                  |

\*Относительный риск (отношение рисков) — *Relative Risk (RR) (risk ratio)* — отношение риска в группе вмешательства к риску в группе контроля. Риск (доля, вероятность или процент) — это отношение числа людей, у которых состоялось данное событие, к общей численности группы. Если относительный риск равен единице, это указывает на отсутствие различий между сравниваемыми группами. Для нежелательных исходов относительный риск меньше единицы свидетельствует о том, что вмешательство, направленное на снижение риска этого исхода, оказалось эффективным. [Глоссарий Кокрановского Сотрудничества, <http://www.cochrane.ru>]

\*\*Доверительный интервал (ДИ) — *Confidence interval (CI)* — область, в пределах которой «истинная» величина (например, размер эффекта вмешательства) находится с определенной степенью вероятности (например, 95% или 99%). [Глоссарий Кокрановского Сотрудничества, <http://www.cochrane.ru>].

коназол, тетрациклин, метилпреднизолон, эстрогены, мизопростол, талидомид, метамизол, статины и т.п.), а также принимавшие гипотензивные препараты не только в первом триместре, но и в более поздние сроки беременности. Таким образом, в исследование были включены 29507 детей. Из них 411, рожденных от матерей, получавших гипотензивную терапию только в первом триместре беременности, из которых: 209 получали ингибиторы АПФ и 202 — другие антигипертензивные препараты. По сравнению с 29096 женщинами, не принимавшими никаких гипотензивных препаратов, эти беременные в среднем были старше, имели более высокий уровень образования, чаще имели многоплодную беремен-

ность, имели одно или более хроническое заболевание. Характеристики женщин, принимавших ингибиторы АПФ и неингибиторы АПФ были, в общем, сравнимы, однако принимавшие ингибиторы АПФ были немного старше и имели более высокий уровень образования.

В исследуемой когорте были выявлены всего 856 детей, имевших врожденные пороки развития. Из них 18 — у тех, чьи матери принимали ингибиторы АПФ, 4 — рожденных от матерей, принимавших другие гипотензивные препараты. В табл. 1 показаны характеристики детей, родившихся с большими пороками развития от матерей, получавших ингибиторы АПФ в первом триместре беременности.



Таблица 3

## Ингибиторы АПФ [по 19 с изменениями]

Беназеприл (Benazepril)  
Каптоприл (Captopril)  
Эналаприл (Enalapril)  
Фозиноприл (Fosinopril)  
Лизиноприл (Lisinopril)  
Моэксиприл (Moexipril)  
Периндоприл (Perindopril)  
Хинаприл (Quinapril)  
Рамиприл (Ramipril)  
Трандолаприл (Trandolapril)

Как видно из *табл. 1*, 7 из 18 детей имели множественные пороки развития. Возраст матерей составлял от 17 до 41 года, роды — на 32–41 неделе гестации, большинство детей (17/18) от одноплодной беременности. Согласно прописанным рекомендациям большинство матерей (15/18) принимали ингибиторы АПФ по меньшей мере в течение 2 месяцев из 3-х первого триместра. У 8 из 9 детей, родившихся с пороками сердца, диагноз подтвержден результатами объективных исследований.

После тщательной статистической обработки результатов, исследователи пришли к выводу, что для детей, родившихся от матерей, принимавших ингибиторы АПФ в первом триместре беременности, риск развития врожденных пороков достоверно (в 2,71 раза) выше, чем у детей, чьи матери не принимали гипотензивных препаратов или принимали гипотензивные препараты других групп. Этот повышенный риск чаще всего реализуется в формировании пороков развития сердечно-сосудистой системы (RR=3,72) и центральной нервной системы (RR=4,39) (*табл. 2*).

Таким образом, исследование *W. Cooper и соавт.* показало, что риск появления пороков развития плода при применении ингибиторов АПФ в первом триместре беременности, очевидно существует, хотя механизм

их повреждающего действия неясен. Поскольку показания для применения ингибиторов АПФ расширяются, их назначение становится все более вероятным у женщин репродуктивного возраста. Врачам, наблюдающим молодых женщин с АГ, которые потенциально могут забеременеть, а тем более планирующих беременность в ближайшее время, следует избегать, по возможности, назначения ингибиторов АПФ (*табл. 3*). При выявлении беременности отмену/замену гипотензивной терапии ингибиторами АПФ следует провести максимально быстро и провести УЗИ-исследование на предмет выявления пороков развития плода примерно на 18 неделе гестации [19].

## Литература

1. Khedun S.M., Maharaj B., Moodley J. Effects of antihypertensive drugs on the unborn child. What is known, and how should this influence prescribing? *Paediatr Drugs* 2000; 2: 419-436.
2. Magee L.A. Treating hypertension in women of child-bearing age and during pregnancy. *Drug Safety* 2001; 24: 457-474.
3. Zhang J., Meikle S., Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22: 203-212.
4. Affifi Y., Churchill D. Pharmacological treatment of hypertension in pregnancy. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 1745-1753.
5. Opie L.H. Angiotensin converting enzyme inhibitors. The advance continues. 3 edition. Authors' Publishing House, New-York, 1999; 275.
6. Briggs G.G. Drug effects on the fetus and breast-fed infant. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 6-21.
7. Tabacova S., Little R., Tsong Y., Vega A., Kimmel C.A. Adverse pregnancy outcomes associated with maternal enalapril antihypertensive treatment. *Pharmacoevidemiol Drug Saf* 2003; 12: 633-646.
8. Martin R.A., Jones K.L., Mendoza A., Barr M. Jr., Benirschke K. Effect of ACE inhibition on the fetal kidney: decreased renal blood flow. *Teratology* 1992; 46: 317-321.
9. Bhatt-Mehta V., Deluga K.S. Fetal exposure to lisinopril: neonatal manifestations and management. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 515-518.
10. Moore K.L., Persaud T.V.N. The developing human: clinically oriented embryology. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993.
11. Briggs G.G. Drug effects on the fetus and breast-fed infant. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 6-21.
12. Steffensen F.H., Nielsen G.L., Sorensen H.T., Olesen C., Olsen J. Pregnancy outcome with ACE-inhibitor use in early pregnancy. *Lancet* 1998; 351: 596-596.
13. Yip S.K., Leung T.N., Fung H.Y. Exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors during first trimester: is it safe to fetus? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 570-571.
14. Lip G.Y., Churchill D., Beevers M., Auckett A., Beevers D.G. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in early pregnancy. *Lancet* 1997; 350: 1446-1447.
15. Chisholm C.A., Chescheir N.C., Kennedy M. Reversible oligohydramnios in a pregnancy with angiotensin-converting enzyme inhibitor exposure. *Am J Perinatol* 1997; 14: 511-513.
16. Hu F., Morrissey P., Yao J., Xu Z. Development of AT(1) and AT(2) receptors in the ovine fetal brain. *Brain Res Dev Brain Res* 2004; 150: 51-61.
17. Burrell J.H., Hegarty B.D., McMullen J.R., Lumbers E.R. Effects of gestation on ovine fetal and maternal angiotensin receptor subtypes in the heart and major blood vessels. *Exp Physiol* 2001; 86: 71-82.
18. Cooper W.O., Hernandez-Diaz S., Arbogast P.G. et al. Major Congenital Malformations after First-Trimester Exposure to ACE Inhibitors. *NEJM*, 2006, Vol. 354: 2443-2451.
19. ACE Inhibitors and Birth Defects: Unsafe in Any Trimester. *J Watch Women's Health* 2006: 1-1.

# Современные комбинированные ингаляционные препараты для лечения бронхиальной астмы

А. Б. Строк

Кафедра клинической фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакокинетики ФУВ РГМУ, г. Москва

Большое значение для клинической эффективности противоастматических средств имеет не только тяжесть заболевания, но также характеристика препарата и его лекарственной формы, доза, средства доставки. Немаловажными являются вопросы улучшения комплаентности пациентов («compliance» — степень выполнения пациентом врачебных рекомендаций), простоты использования назначаемых препаратов и снижения стоимости противоастматической терапии. В исследованиях было показано, что комплаентность при двукратном суточном применении ингаляционного препарата при бронхиальной астме (БА) составляет 71%, при трехкратном — снижается до 34%, а при четырехкратном — до 18% [1]. Поэтому, чем проще режим дозирования и чем активней препарат, тем эффективнее сотрудничество пациента с врачом и лучше результаты лечения.

Согласно современным рекомендациям по лечению БА, потребность в комбинированной терапии достаточно высока и возникает уже на второй ступени терапии, когда пациенты получают базисные средства — ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) или кромоны и нуждаются в дополнительном использовании бронхорасширяющих средств. С этой целью в настоящее время рекомендуется добавление  $\beta_2$ -агонистов длительного действия, которые на фармацевтическом рынке представлены двумя препаратами: формотерола фумаратом и сальметерола ксинафоатом. Соединение двух препаратов в одном ингаляторе (фиксированная комбинация) ИГКС и  $\beta_2$ -агонистов длительного действия облегчает пациенту выполнение назначений врача и потенциально улучшает комплаенс.

Положительными сторонами фиксированных ингаляционных препаратов ИГКС и длительно действующих бронходилататоров являются, во-первых, удобство для пациентов: отпадает необходимость одновременного использования двух ингаляторов или выбора по своему усмотрению бронхорасширяющих средств, отказываясь от ИГКС, возможность подбора оптимальных доз препаратов в зависимости от тяжести БА без изменения числа ингаляций в сутки. Немаловажное значение для использования комбинированных ингаляционных препаратов имеет и лучшее соотношение стоимость/эффективность.

Эффективность ингаляционных противоастматических средств во многом зависит от характеристик их средств доставки.

Существует четкая зависимость между легочной депозицией (депозиция — отложение препарата) и клиническим эффектом ингалятора [2]. Легочная депозиция при использовании различных систем доставки колеблется в очень широком диапазоне — от 4 до 60% от вводимой дозы.

Наиболее общепринятыми средствами доставки являются дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ) и порошковые ингаляторы (ПИ). 68-80% всех систем доставки приходится на ДАИ. Преимуществами использования ДАИ являются их удобство, портативность, быстрота выполнения процедуры, низкая стоимость. Однако хорошо известны их недостатки: необходимость в координации вдоха и актуации ингалятора, высокая скорость аэрозоля, которая способствует значительной депозиции препарата на задней стенке глотки (около 80%), невысокая доля респираторной фракции (доля поступления частиц препарата размером  $\leq 5$  мкм из контейнера ингалятора после введения разовой дозы) — 30-40%. Величина респираторной фракции зависит от техники выполнения ингаляции и свойств пропеллента, используемого в ДАИ. Так, у больных с хорошей координацией вдоха и высвобождения аэрозоля при ингаляции легочная депозиция препарата почти втрое больше, чем у пациентов с неадекватной техникой использования ДАИ (18,6 против 7,2%). ДАИ с бесфреоновым наполнителем позволяет создавать частицы аэрозоля меньшего размера (например, размеры частиц ДАИ с беклометазоном-НФА и ДАИ с беклометазоном-Ф — 1,1 мкм и 3,5 мкм соответственно). В результате влияния этих факторов, чем тяжелее у больного протекает БА, тем менее эффективна терапия с помощью обычных ДАИ — только 20-40% больных могут воспроизвести правильную технику ингаляции при использовании этого типа ингаляторов.

В связи с этим более перспективны для клинической практики другие способы доставки — порошковые ингаляторы, которые не требуют от пациента координации движений во время ингаляции. Именно эта тех-

ника значительно совершенствуется в настоящее время и используется в создании комбинированных ингаляционных противоастматических препаратов. Существует уже несколько видов порошковых ингаляторов: **капсульные одно- или многодозовые** (препарат находится в желатиновых капсулах, которые помещают в ингалятор и перед использованием прокалывают — спинхалер, дискхалер, ротахалер), **мультидозовые резервуарного типа** (препарат содержится в резервуаре и перед ингаляцией требуется зарядка для высвобождения разовой дозы препарата — турбухалер, циклохалер, изихалер), **мультидозовые блистерные** (препарат содержится в блистерах на 60 разовых доз и перезарядки в процессе лечения не требуется — мультидиск или дискус).

В настоящее время в России представлены 2 комбинированных ингаляционных препарата — СЕРЕТИД МУЛЬТИДИСК (GlaxoSmithKline), содержащий в составе флутиказона пропионат и сальметерола ксинафоат в различных вариантах доз ИГКС — 100;250;500/50мкг, и СИМБИКОРТ ТУРБУХАЛЕР (AstraZeneca), содержащий в составе будесонид и формотерола фумарат — 80;160/4,5 мкг в одной дозе.

Расширенные клинические исследования по изучению безопасности и эффективности препаратов, вдыхаемых через турбухалер (будесонид/формотерол), дали высокую оценку именно этой системе доставки препарата. Турбухалер имеет ряд преимуществ перед другими видами ингаляторов, которые зависят от техники выполнения ингаляции, скорости выброса препарата, объемной скоростью вдоха, объемом респираторной фракции. Турбухалер не содержит пропеллент, как ДАИ, потому не раздражает дыхательные пути, не требует строгого соблюдения маневра координации вдоха, является резервуарным мультидозовым ингалятором, высвобождает стабильную дозу вдыхаемого препарата, защищен от влаги. При использовании турбухалера депозиция будесонида в нижние дыхательные пути больных БА детей и взрослых в 2 раза выше, чем при применении ДАИ со спейсером [3]. Последняя специальная разработка техники турбухалера, созданного для Симбикорта, обладает дополнительными характеристиками: имеет счетчик доз, оригинально устроенный мундштук, что делает его более удобным и простым в использовании. При сравнении Симбикорта турбухалера и Серетиды диска было установлено, что объем респираторной фракции из Симбикорта составляет 50% от введенной дозы, тогда как в случае ингалирования Серетиды — только 20% [4].

#### **Клиническая фармакология комбинированных ингаляционных препаратов ИГКС и $\beta_2$ -агонистов длительного действия**

Основным преимуществом комбинированной терапии является повышение эффективности ИГКС на фоне приема бронходилататоров длительного действия

и возможность использования меньшей дозы глюкокортикостероида для адекватного контроля за течением БА (уровень доказательности А). Синергизм этих препаратов обусловлен комплементарным взаимодействием на молекулярном и рецепторном уровнях. Так ИГКС увеличивают количество  $\beta_2$ -адренорецепторов, а длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты активируют глюкокортикоидные рецепторы, повышая противовоспалительную активность ИГКС. Другим фактором, улучшающим контроль БА, является цитопротективный эффект  $\beta_2$ -агонистов, что предотвращает обострения заболеваний, вызванных вирусной или бактериальной инфекцией.

#### **Сравнение режима гибкого дозирования ИГКС и $\beta_2$ -агонистов длительного действия с фиксированной комбинацией**

В многоцентровом рандомизированном открытом исследовании сравнивалась эффективность гибкого режима дозирования будесонида в сочетании с формотеролом в отдельных ПИ и фиксированного комбинированного препарата — флутиказона пропионат/сальметерол [5]. В исследование были включены 211 больных среднетяжелой БА, у которых в течение предшествующего года имели место курсы пероральных глюкокортикостероидов и обращения за неотложной медицинской помощью, а ОФВ<sub>1</sub> составлял более 50% от должного. После вводного периода (3-6 недель) больные были рандомизированы на две группы, в которых назначалось лечение: будесонид 200 или 400 мкг+формотерол 12 мкг либо флутиказона пропионат/сальметерол в фиксированной дозе 1000/50 или 250/50 мкг. В обеих группах применяли исследуемые препараты дважды в день в течение 24 недель. При сохранении стабильного состояния и нормальной величины пиковой скорости выдоха (более 85% от должной) пациенты должны были принимать исследуемые препараты в обычной дозе. При снижении пиковой скорости выдоха до 85-65% от должной пациенты, получающие флутиказона пропионат/сальметерол, продолжали использовать этот препарат в обычной дозе, а в группе гибкого дозирования больные должны были увеличить дозу будесонида до 1200 или 1600 мкг/сут на срок 2 недели. В группе больных, получавших свободную комбинацию будесонид+формотерол, наблюдалось меньшее число обострений БА, чем при приеме комбинированного препарата флутиказона пропионат/сальметерол в фиксированной дозе.

#### **Влияние комбинированной терапии на циркадную вариабельность тонуса дыхательных путей**

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании было изучено влияние комбинации будесонид/формотерол, ингалируемого через тур-

бухалер, на циркадную вариабельность тонуса дыхательных путей и бронходилатацию в течение 24 часов при назначении 1 раз в сутки вечером [6]. Исследование проводилось на 20 больных с легкой и среднетяжелой БА. Средний возраст больных составил 36 лет (от 18 лет до 61 года), среднее значение ОФВ<sub>1</sub> составило 84% (от 54 до 115%). Применение будесонида/формотерола привело к значительной бронходилатации в течение 24-часового периода по сравнению с плацебо. Будесонид/формотерол ослаблял циркадные колебания просвета дыхательных путей по сравнению с плацебо.

### **Сравнение эффективности различных фиксированных комбинаций**

В исследовании COSMOS (2143 пациента с БА в 246 центрах 16 стран — Италия, Франция, Великобритания, Германия — оценивалась эффективность будесонида/формотерола (СИМБИКОРТ) в качестве поддерживающей терапии и терапии по потребности в сравнении с поддерживающей терапией препаратом флутиказон/сальметерол (СЕРЕТИД) в сочетании с применением сальбутамола по потребности [7]. В исследовании принимали участие больные не моложе 12 лет, болеющие БА не менее 6 месяцев, получавшие 500 мкг и более будесонида или флутиказона (или 1000 мкг и более другого ИГКС) в течение как минимум 1 месяца до настоящего исследования, имеющие ОФВ<sub>1</sub> до приема тербуталина 40-90% от должного и как минимум одно тяжелое обострение длительностью более 2 недель в пределах 12 месяцев до включения в исследование. Потребность в препаратах составляла не менее 4 раз в течение 7 дней вводного периода. Критерием исключения было использование будесонида/формотерола или флутиказона/сальметерола в последние 3 месяца до исследования. Длительность исследования составила 12 месяцев. Подростки и взрослые с БА имели средние исходные значения величины ОФВ<sub>1</sub> 73% от должного, среднюю суточную дозу принимаемого ИГКС — 884 мкг/день (в пересчете на беклометазона дипропионат) и были рандомизированы в 2 сравниваемые группы лечения (будесонид/формотерол в дозе 160 мкг/4,5 мкг по 2 ингаляции в день в сочетании с дополнительным приемом будесонида/формотерола по потребности или флутиказона/сальметерола в дозе 250 мкг/50 мкг по 2 ингаляции в день с сальбутамолом по потребности; спустя 4 недели с учетом клинической картины дозы препаратов в обеих группах могли быть изменены). Оценивалось время до первого тяжелого обострения БА, приводящего к госпитализации либо обращению за неотложной медицинской помощью и к назначению пероральных глюкокортикостероидов более чем на 3 дня. Оценивали число и длительность тяжелых обострений и число дней приема пероральных глюкокортикостероидов.

Оба режима терапии привели к улучшению всех клинических показателей эффективности по сравнению с исходным уровнем и хорошо переносились. Тем не менее, терапия будесонидом/формотеролом по сравнению с сальметеролом/флутиказоном в большей степени снизила риск тяжелых обострений БА, длительность лечения системными глюкокортикостероидами и продолжительность стационарного лечения. Большее число пациентов, получавших будесонид/формотерол, уменьшили поддерживающую дозу препарата к концу исследования.

В июле 2006 года в Journal of Allergy and Clinical Immunology были опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Advair Diskus (флутиказон пропионат/сальметерол) компании GlaxoSmithKline. В испытании участвовали 88 пациентов (в возрасте 18 лет и старше) с БА средней степени тяжести. Они получали терапию Advair Diskus по 100/50 мкг 2 раза в день или флутиказона пропионат по 250 мкг дважды в сутки в течение 24 недель. Биопсия бронхов и бронхолегочный лаваж производились до начала лечения и после его завершения. У испытуемых, получавших оба режима терапии, интенсивность воспалительного процесса верхних дыхательных путей и выраженность клинических проявлений БА не различались. Комбинированный препарат Advair Diskus, содержащий низкую дозу флутиказона пропионата и пролонгированный  $\beta_2$ -агонист сальметерол, не ухудшали течение БА.

### **Фармакоэкономические аспекты лечения БА комбинированными ингаляционными препаратами**

В исследовании COSMOS, описанном выше, также был проведен анализ стоимости—эффективности комбинированного ингаляционного препарата будесонид/формотерол (СИМБИКОРТ) и будесонид/формотерол по потребности (режим SMART — Symbicort Maintenance and Reliever Therapy) с ингаляцией флутиказон/сальметерол (СЕРЕТИД) в сочетании с сальбутамолом (альбутерол) по потребности [7, 8]. Используемым критерием эффективности было число тяжелых обострений БА у пациента в год. Оценивали прямые и непрямые затраты на 1 пациента в год и стоимость тяжелого обострения БА, которого удалось избежать. Прямые затраты включали затраты на лечение и стоимость дней пребывания в стационаре и в отделениях неотложной терапии, визитов к специалистам или первичных посещений врача, других контактов, связанных со здоровьем. Косвенные затраты были также учтены. Оказалось, что лечение схемой SMART закончилось значительно меньшим количеством тяжелых обострений БА у пациента в год по сравнению с группой флутиказон/сальметерол с сальбутамолом по потребности (0,24 против 0,31;  $p=0,0025$ ). Частота дополнительного использова-



ния препаратов по потребности была низкой в обеих группах. Было показано, что схема SMART обеспечивает сокращение числа тяжелых обострений БА в год у пациента и в сравнении со схемой флутиказон/сальметерол и сальбутамол по потребности и более эффективна по стоимости лечения больных в Италии, Германии, Франции и Великобритании.

При изучении стоимости лечения различными препаратами исследования показали, что терапия комбинированным препаратом Симбикорт дешевле, чем каждым компонентом препарата по отдельности [9, 10]. При его использовании прямые и непрямы расходы на лечение одного пациента с БА в Германии, Нидерландов были значительно ниже по сравнению со стоимостью монотерапии флутиказоном-дискусом [9].

### Применение фиксированных комбинированных препаратов при ХОБЛ

Длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты и ИГКС рекомендованы для лечения ХОБЛ. Сочетание этих препаратов в случае ХОБЛ применяется для того, чтобы облегчить приверженность режимам лечения и повысить эффективность. Была проведена оценка комбинированной терапии флутиказон/сальметерол в сравнении с плацебо либо с другими препаратами у взрослых пациентов с ХОБЛ. Мета-анализ 6 двойных слепых рандомизированных исследований на 4118 пациентах с использованием комбинаций флутиказон/сальметерол и будесонид/формотерол показал, что лечение комбинированными препаратами было эффективнее, чем лечение плацебо по таким параметрам, как среднее число обострений, качество жизни и легочная функция [11]. Лечение комбинацией флутиказон/сальметерол значительно не сокращало число обострений по сравнению с терапией любым из его составляющих (либо флутиказон, либо сальметерол). Комбинация будесонид/формотерол была более эффективна в снижении количества обострений по сравнению с формотеролом. Не было никаких суще-

ственных различий в назначении будесонида/формотерола в сравнении с будесонидом (по числу обострений). По сравнению с плацебо, терапия комбинацией ИГКС и  $\beta_2$ -агониста длительного действия приводила к клинически значимым различиям в качестве жизни, симптомов и обострений ХОБЛ.

### Перспективы

Поскольку БА — одновременно состояние и хроническое, и динамическое, план медикаментозной терапии должен учитывать возможные индивидуальные различия больных и возможные изменения с течением времени у одного и того же больного. Эра синтеза и внедрения ингаляционных глюкокортикостероидов в клиническую практику стала яркой меткой минувшего столетия. Однако новое время требует новых решений. И сегодня в лечении каждого больного БА врач руководствуется не только стремлением бороться с существующим недугом, но и желанием улучшить качество жизни больного путем осуществления контроля за течением БА, при минимально возможных побочных эффектах от проводимой терапии. Это становится возможным благодаря исследованиям новых ингаляционных стероидов, разработке форм доставки лекарственных средств в дыхательные пути, а также благодаря поиску оптимальных комбинаций бронходилататоров и ингаляционных стероидов.

В настоящее время проходит клинические испытания III фазы еще один комбинированный препарат для лечения БА и ХОБЛ Flutiform<sup>TM</sup> (флутиказон/формотерол), содержащий 10 мкг формотерола и 100 либо 250 мкг флутиказона. Одобрение Flutiform<sup>TM</sup> в FDA планируется во 2-й половине 2007 г., выпуск препарата — в 2009 г.

Таким образом, комбинированная терапия, основанная на синергизме и взаимодополнении лекарственных средств, продолжает служить надежной опорой для осуществления адекватного контроля над течением бронхиальной астмы.

#### Литература

1. Coutts J.A.P., Gibson N.A., Paton J.Y. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. Arch. Dis. Child. 1992, V.67, p.332-333.
2. Bateman. Controlling asthma. Presented at launch seretid., Berlin, 1999.
3. Woodcock. The rationale for Seretide. Presented at launch seretid, Berlin, 1999.
4. Masoli M., Weatherall M., Holt S., Beasley R. Moderate dose inhaled corticosteroids plus salmeterol versus higher doses of inhaled corticosteroids in symptomatic asthma. Thorax. 2005, V. 60 (9), p.730-734.
5. Kaik G. Et al. Annual ERS Congress.2002 (Poster)
6. Masoli M., Williams M., Weatherall M., Beasley R. The 24h duration of bronchodilator action of the budesonide/formoterol combination inhaler. Respir. Med. 2006, V. 100, p. 20-25.
7. Vogelmeier C. D'Urso A., Pauwels R., Merino J.M., Jaspal M., Boutet S., Naya I., Price D. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? Eur. Respir. J. 2005, V.26, p.819-828.
8. Johansson G., Andreasson E.B., Larsson P.E., Vogelmeier C.F. Cost effectiveness of budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy versus salmeterol/fluticasone plus salbutamol in the treatment of asthma. Pharmacoeconomics. 2006; V24 (7), p. 695-708.
9. Ericsson K., Banje T., Huber R. et al. Simbicort Turbuhaler is more cost effective than Fluticasone Discus in the treatment of asthma. Am J. Respir. Crit. Care Med. -2001.-Vol.163, №5, P. A863;
10. O'Sullivan S., Akveld M., Burke C.M., Poulter L.W. Effect of Montelukast to Inhaled Fluticasone Propionate on Airway Inflammation. Am.J.Respir.Crit.Care Med.-2003.-Vol.167, p.745-750.)
11. Nannini L., Cates C.J., Lasserson T.J., Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2004; .3, CD003794.



# Практические подходы к применению гепарина при сердечно-сосудистых заболеваниях

И. С. Явелов

Кафедра клинической фармакологии ГОУ ВПО РГМУ, г. Москва

**Механизм действия.** Гепарин проявляет активность в комплексе с антитромбином III. В результате происходит связывание (инактивация) ряда факторов свертывания крови (IIa, IXa, Xa, XIa и XIIa). Наиболее чувствительны к инаktivации комплексом гепарина и антитромбина III факторы Xa и IIa (тромбин), которым отводится ключевая роль в процессе свертывания крови. Отношение активности против фактора Xa к активности против фактора IIa у нефракционированного гепарина составляет 1:1, у различных препаратов низкомолекулярного гепарина — от 2:1 до 4:1.

**Краткая характеристика отдельных препаратов.** Гепарин экстрагируют из органов домашних животных (в основном из слизистой оболочки кишечника свиней). Препарат представляет собой смесь сульфатированных полисахаридов (гликозамингликанов) разной молекулярной массы, которые синтезируются в основном тучными клетками и базофилами.

Молекулярная масса стандартного (нефракционированного) гепарина составляет примерно 3000–30000 (в среднем около 15000) дальтон. После внутривенного болюсного введения действие препарата начинается немедленно, период полувыведения составляет примерно 60 мин (30–150 мин в зависимости от дозы). При подкожном введении биодоступность низкая (10–40 %), препарат начинает действовать примерно через 20–30 мин, период полувыведения зависит от дозы и составляет в среднем 90 мин (60–120 мин). Выведение нефракционированного гепарина из организма осуществляется преимущественно за счет быстро насыщаемого зависимо от дозы механизма (соединение с рецепторами эндотелиальных клеток и макрофагов с последующей деполимеризацией). Поэтому увеличение интенсивности и длительности антикоагуляции происходит непропорционально повышению дозы препарата. Из-за выраженного отрицательного заряда нефракционированный гепарин связывается с белками плазмы крови, эндотелиальными клетками и макрофагами. Все это является причиной изменчивого и непредсказуемого антикоагулянтного действия препарата. *Особенности фармакокинетики и непостоянная антитромботическая активность различных партий нефракционированного гепарина определяют необходи-*

*мость коагулологического контроля и индивидуального подбора дозы.*

Низкомолекулярные гепарины (далтепарин натрия, надропарин кальция и эноксапарин натрия) получают в результате химической или ферментативной деполимеризации нефракционированного гепарина; они состоят из смеси полисахаридов более низкой молекулярной массы, которая колеблется от 1000 до 10000 дальтон и составляет в среднем 4000–6000 дальтон. Препараты этой группы получают с помощью различных химических процессов, они заметно различаются по составу и биологической активности. *Поэтому различные низкомолекулярные гепарины рассматривают как отдельные, не взаимозаменяемые лекарственные средства.* После внутривенного введения действие низкомолекулярных гепаринов начинается немедленно, максимальная активность в плазме крови достигается примерно через 5 минут. При подкожном введении биодоступность составляет как минимум 90 %, максимальная активность в плазме крови достигается через 3–5 часов и сохраняется повышенной около 12 часов. Низкомолекулярные гепарины в значительно меньшей степени, чем нефракционированный, связываются с белками крови, эндотелиальными клетками и макрофагами; их выведение осуществляется преимущественно почками и не зависит от дозы. В результате антикоагулянтное действие препаратов этой группы более предсказуемо. Вместе с тем, при почечной недостаточности их выведение замедляется; особенно выраженные изменения происходят при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин (для различных препаратов это значение может варьировать).

**Клиническая эффективность.** Нефракционированный гепарин изучается и широко используется в клинической практике уже несколько десятилетий. Хорошо документирована его способность уменьшать частоту неблагоприятных исходов у больных с острым коронарным синдромом без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ, венозным тромбозом и тромбозом легочной артерии, предупреждать тромбозы и эмболии у больных высокого риска. Препарат входит в схему введения фибринолитиков при остром коронарном синдроме с подъемами сегмента ST на ЭКГ, использу-

ется при выполнении инвазивных вмешательств в просвете сосудов.

Благодаря удобству применения (подкожное введение, отсутствие необходимости в коагулологическом контроле) низкомолекулярные гепарины активно вытесняют нефракционированный гепарин, особенно в случаях, когда необходимо длительное парентеральное введение лечебной дозы антикоагулянтов. Они оказались как минимум столь же эффективными при раннем лечении острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ, профилактике и лечении венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии. Есть данные о возможности использования препаратов этой группы при остром коронарном синдроме с подъемами сегмента ST на ЭКГ, подготовке к кардиоверсии у больных с мерцательной аритмией, выполнении чрескожных коронарных вмешательств.

**Показания к применению.** Терапевтический эффект при создании достаточной концентрации гепарина в крови появляется быстро, поэтому он является средством выбора в случаях, когда необходимо скорейшее подавление процессов тромбообразования:

- раннее лечение обострений ишемической болезни сердца;
- подготовка к кардиоверсии у больных с затянувшимся пароксизмом мерцательной аритмии или трепетания предсердий;
- профилактика и лечение венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии;
- профилактика и лечение тромботических осложнений при наличии механических искусственных клапанов сердца;
- острый тромбоз периферических артерий;
- предотвращение тромбообразования при манипуляциях в просвете сосудов;
- предотвращение тромбообразования в просвете внутрисосудистых катетеров.

**Принципы дозирования.** Гепарин следует вводить внутривенно или подкожно в переднюю брюшную стенку; внутримышечные инъекции недопустимы.

**Нефракционированный гепарин.** Устойчивое анти-тромботическое действие поддерживают с помощью постоянной внутривенной инфузии или подкожных инъекций в дозах, достаточных для преодоления низкой биодоступности. Для быстрого создания необходимой концентрации препарата в крови используют внутривенное болюсное введение. Учет массы тела при выборе начальной дозы позволяет уменьшить риск чрезмерного уровня антикоагуляции в начале лечения. Подбор лечебных доз нефракционированного гепарина осуществляется индивидуально; при этом необходимо контролировать активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), оценивая степень увеличения показателя по отношению к нормальному (контрольному) значению для конкретной лаборатории. В начале введения нефракционированного гепарина и после любого изменения его дозы АЧТВ необ-

ходимо определять каждые 6 ч. Переходить на более редкие определения АЧТВ (1 раз в сутки) можно только когда в двух последовательных анализах будут достигнуты терапевтические значения показателя. Время свертывания крови для контроля антикоагулянтного действия нефракционированного гепарина использовать нельзя.

При раннем лечении венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии размер внутривенного болюса должен составлять 80 ЕД/кг (альтернативно — 5000 ЕД), скорость начальной инфузии — 18 ЕД/кг/ч (минимально 1250 ЕД/ч); целевое значение АЧТВ — в 1,5–2,5 раза выше контрольного. Одновременно с нефракционированным гепарином начинают подбор дозы непрямого антикоагулянта (предпочтительно варфарина); гепарин отменяют, когда будут достигнуты стойкие терапевтические значения Международного нормализованного отношения (2,0–3,0 при двух определениях с интервалом минимум в сутки), но не ранее, чем через 4 суток.

При остром коронарном синдроме с подъемами сегмента ST на ЭКГ в сочетании с фибринолитиком, нефракционированный гепарин вводят болюсом 60 ЕД/кг (не более 4000 ЕД) и начинают постоянную инфузию 12 ЕД/кг/ч (не более 1000 ЕД/ч); в дальнейшем следует поддерживать АЧТВ в 1,5–2 раза выше контрольного. Длительность инфузии у больных без возобновляющейся ишемии миокарда от 24 до 48 часов.

При остром коронарном синдроме без подъемов сегмента ST на ЭКГ и других проявлениях артериального тромбоза размер болюса составляет 60–80 ЕД/кг (максимально 5000 ЕД) при начальной скорости внутривенной инфузии 12–18 ЕД/кг/ч (максимально 1250 ЕД/ч); в последующем необходимо стремиться к увеличению АЧТВ в 1,5–2,5 раза выше контрольного. Длительность инфузии от 2 до 8 суток.

Для облегчения подбора дозы нефракционированного гепарина во время внутривенной инфузии используют протоколы (номограммы), регламентирующие характер изменения дозы препарата в зависимости от достигнутых значений АЧТВ. Одна из номограмм, разработанных для лечения тромбоэмболии легочной артерии, приведена ниже (см. табл. 1).

При чрескожных коронарных вмешательствах вводятся большие внутривенные болюсы нефракционированного гепарина (70–100 ЕД/кг при отсутствии блокаторов гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов и 50–70 ЕД/кг при их введении). Методом контроля является активированное время свертывания крови, которое должно составлять 250–350 сек при отсутствии блокаторов гликопротеинов IIb/IIIa тромбоцитов (250–300 сек — при использовании анализатора НемоТес, 300–350 сек — при использовании анализатора НемоChron) и 200–250 сек — при их введении. Если процедура затягивается, может потребоваться введение дополнительного болюса.

Таблица 1

**Номограмма подбора дозы нефракционированного гепарина с использованием относительных изменений АЧТВ**

| АЧТВ во время внутривенной инфузии | Изменение дозы, ЕД/кг·ч | Дополнительные действия | Следующее определение АЧТВ |
|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Менее 1,2 контрольной величины     | +4                      | Болюс 80 ЕД/кг          | Через 6 ч                  |
| 1,2—1,5 контрольной величины       | +2                      | Болюс 40 ЕД/кг          | Через 6 ч                  |
| 1,5—2,3 контрольной величины       | 0                       | 0                       | Через 6 ч*                 |
| 2,3—3,0 контрольной величины       | —2                      | 0                       | Через 6 ч                  |
| Более 3,0 контрольной величины     | —3                      | Прекращение на 1 ч      | Через 6 ч                  |

*Примечание.* \* — в первые 24 ч определение повторять каждые 6 ч; в дальнейшем, если АЧТВ не выходит за терапевтические границы, перейти на определение 1 раз/сут (каждое утро).

Подкожное введение высоких доз нефракционированного гепарина под контролем АЧТВ обычно применяют вместо внутривенной инфузии препарата в случаях, когда требуется поддержание терапевтического уровня антикоагуляции в течение долгого времени. Начальная доза составляет 250 ЕД/кг или 17500 ЕД. Для ускорения эффекта одновременно можно ввести препарат в вену в дозе 5000 ЕД. В дальнейшем нефракционированный гепарин вводят в дозе от 17500 до 20000 ЕД каждые 12 ч, которая подбирается таким образом, чтобы через 6 ч после инъекции сохранялись терапевтические значения АЧТВ (в 1,5–2,5 раза выше контрольного). Когда эта цель достигнута, АЧТВ можно определять реже — от 2 раз в неделю до 1 раза в 2 недели. Из-за особенностей фармакокинетики добиться поддержания достаточного уровня антикоагуляции с помощью подкожных введений нефракционированного гепарина очень трудно. Поэтому лучше использовать не прямые антикоагулянты или лечебную дозу низкомолекулярных гепаринов.

Подкожное введение низких доз нефракционированного гепарина (5000 ЕД 2–3 раза/сут) используют для профилактики венозного тромбоза; контроль АЧТВ при этом не требуется.

*Низкомолекулярные гепарины* дозируют в международных единицах активности против активированного Х фактора свертывания крови (МЕ). Выбор лечебной дозы препаратов осуществляется с учетом массы тела больного. Индивидуального контроля выраженности антитромботического действия низкомолекулярных гепаринов в большинстве случаев не требуется. Оценить степень воздействия низкомолекулярных гепаринов и при необходимости скорректировать их дозу целесообразно у больных с выраженным снижением функции почек (клиренсом креатинина <30 мл/мин), патологическим ожирением (массой тела >150 кг или индексом массы тела >50 кг/м<sup>2</sup>), а также при беременности. Для этого необходимо определить уровень активности против фактора Ха в крови на пике действия препарата: при тяжелой почечной недостаточности повторно (есть опасность кумуляции), при ожи-

рении — хотя бы однократно, при беременности — 1 раз в месяц. Вместе с тем у беременных накоплен достаточный опыт применения низкомолекулярных гепаринов без обязательной оценки анти-Ха активности в крови.

Особенности дозирования низкомолекулярных гепаринов зависят от показаний и применяемых лекарственных средств. Приведенные ниже дозы касаются больных, не имеющих значительного повышения уровня креатинина в крови (не более 200–260 мкмоль/л); проверенных схем модификации доз препаратов при выраженной почечной недостаточности пока не разработано, хотя производители в этом случае рекомендуют уменьшить дозу препаратов наполовину.

При венозном тромбозе и не массивной тромбоэмболии легочной артерии используются:

- далтепарин в дозе 200 МЕ/кг (максимально 18000 МЕ) подкожно каждые 24 часа (при повышенном риске кровотечения — 100 МЕ/кг каждые 12 часов);
- надропарин в дозе 86 МЕ/кг подкожно каждые 12 часов или 171 МЕ/кг (максимально 17100 МЕ) каждые 24 часа;
- эноксапарин в дозе 150 МЕ/кг (1,5 мг/кг; максимально 180 мг) подкожно каждые 24 часа или 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 часов.

Одновременно с низкомолекулярным гепарином начинают подбор дозы непрямого антикоагулянта (предпочтительно варфарина); гепарин отменяют, когда будут достигнуты стойкие терапевтические значения Международного нормализованного отношения (2–3 при двух определениях с интервалом минимум в сутки), но не ранее, чем через 4 суток.

При остром коронарном синдроме без подъемов сегмента ST на ЭКГ и других проявлениях артериального тромбоза используются:

- далтепарин в дозе 120 МЕ/кг (максимально 10000 МЕ) подкожно каждые 12 часов;
- надропарин, первое введение внутривенно болюсом 86 МЕ/кг, сразу вслед за этим подкожно 86 МЕ/кг каждые 12 часов;

- эноксапарин 100 МЕ/кг (1 мг/кг) подкожно каждые 12 часов (первой подкожной инъекции может предшествовать внутривенное болюсное введение 3000 МЕ [30 мг] препарата).

Длительность применения препаратов от 2 до 8 суток (справедливо для эноксапарина; далтепарин и надропарин, как правило, вводились около 5-6 суток)

Данные недавно опубликованного крупного контролируемого исследования ExTRACT-TIMI 25 свидетельствуют, что у больных без высокого риска кровотечений и существенного увеличения уровня креатинина в крови введение эноксапарина в течение недели после тромболитической терапии лучше, чем 48-часовая инфузия нефракционированного гепарина, предотвращает несмертельные рецидивы инфаркта миокарда и возобновление тяжелой ишемии миокарда. При этом ожидаемая польза превышает риск геморрагических осложнений. Использовалась следующая схема введения препарата:

- у больных моложе 75 лет через 15-30 минут после начала тромболитической терапии вводился болюс 30 мг, через 15 минут начинали подкожные введения 1 мг/кг каждые 12 часов, причем первые две дозы не должны были превышать 100 мг;
- у больных  $\geq 75$  лет болюс не применялся, доза для подкожного введения составляла 0,75 мг/кг каждые 12 часов, причем величина первых двух доз не должна была превышать 75 мг;
- в случаях, когда значение клиренса креатинина составляло  $< 30$  мл/мин, доза уменьшалась до 1 мг/кг 1 раз/сут.

Если чрескожное коронарное вмешательство выполняется в ранние сроки обострения коронарной болезни сердца на фоне продолжающегося подкожного введения эноксапарина, переходить на нефракционированный гепарин во время процедуры не следует из-за повышенного риска кровотечений. При этом если после последнего введения эноксапарина прошло менее 8 ч, вмешательство можно осуществлять без дополнительного введения гепарина, если 8-12 ч — непосредственно перед процедурой внутривенно ввести эноксапарин в дозе 0,3 мг/кг. Проверенных схем выполнения чрескожных коронарных вмешательств на фоне использования далтепарина или надропарина не разработано. В этих случаях разумно начинать процедуру не ранее, чем через 12 ч после подкожной инъекции препаратов, и во время нее использовать нефракционированный гепарин.

Для профилактики венозного тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии у нехирургических больных подкожно вводят далтепарин 5000 МЕ или эноксапарин 4000 МЕ (40 мг) каждые 24 часа.

**Побочные эффекты.** Как любое антитромботическое средство гепарин может спровоцировать кровотечение. Чтобы не пропустить это осложнение, во время использования гепарина необходимо активно искать признаки кровотечения и регулярно определять содер-

жание гемоглобина в крови и гематокрит. При любом значительном ухудшении состояния больного, получающего гепарин, необходимо определить содержание гемоглобина, гематокрит, а также АЧТВ, если вводился нефракционированный гепарин. При возникновении кровотечения во многих случаях достаточно отменить препарат. Антидотом гепарина является протамина сульфат, 1 мг которого полностью нейтрализует 100 ЕД нефракционированного гепарина, но не более 60 % активности низкомолекулярных гепаринов. Для нейтрализации низкомолекулярного гепарина, введенного подкожно в предшествующие 8 часов, используется 1 мг протамина сульфата на каждые 100 МЕ, в более поздние сроки — 0,5 мг на 100 МЕ. Из-за риска возникновения тяжелых побочных эффектов (брадикардия, артериальная гипотония вплоть до шока, анафилактические реакции) препарат следует использовать только в случаях, когда требуется немедленное прекращение действия гепарина, вводить только внутривенно медленно, предварительно убедившись в отсутствии гиповолемии, и иметь наготове средства оказания неотложной помощи. Длительное сохранение эффекта при подкожном введении гепарина, продолжающего поступать из подкожной клетчатки, делает оправданной инфузию расчетной дозы протамина сульфата в течение нескольких часов или повторное использование половинной дозы при сохраняющемся кровотечении.

При применении гепарина может возникнуть тромбоцитопения. Обычно она проявляется незначительным снижением числа тромбоцитов в первые несколько суток от начала лечения. Этот феномен доброкачественный, не сопровождается увеличением риска кровотечений и исчезает самопроизвольно, даже при продолжении введения гепарина. Намного реже развивается иммунная тромбоцитопения, которая часто сочетается с тромбозами и является одним из наиболее тяжелых осложнений гепаринотерапии. Чтобы не пропустить это осложнение, необходимо контролировать содержание тромбоцитов в крови ежедневно или как минимум на 3-5-е, 7-10-е и 14-е сутки лечения; при выявлении  $< 100000$  клеток в  $\text{мм}^3$  или уменьшении их концентрации  $> 50\%$  по отношению к исходному уровню гепарин должен быть немедленно отменен. Подозрительно также появление новых тромбозов, тромбоэмболий или некрозов кожи в местах введения гепарина (даже в отсутствие тромбоцитопении). При использовании низкомолекулярных гепаринов тромбоцитопения возникает реже, чем при введении нефракционированного.

Возможны также различные проявления аллергии, остеопороз (при использовании высоких доз в течение нескольких месяцев; у получающих низкомолекулярные гепарины — встречается реже), головная боль, озноб, повышение температуры тела, тошнота, рвота, запор, частая или длительная эрекция, повышение уровня аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз



(обычно бессимптомное; возможна их нормализация при продолжении лечения), местные реакции в местах подкожных инъекций (раздражение, боль, гематома, редко изъязвление, некроз кожи), периферическая нейропатия и облысение.

При длительном введении гепарина есть риск возникновения гиперкалиемии за счет угнетения синтеза альдостерона. Потому у больных с предрасполагающими факторами (сахарный диабет, почечная недостаточность, ацидоз, исходно повышенное содержание калия в крови, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, калийсберегающих диуретиков) надо контролировать содержание калия в крови, особенно когда длительность лечения превышает 7 суток.

**Противопоказания.** Аллергия или гиперчувствительность; геморрагический диатез; содержание тромбоцитов в крови менее  $<100000$  клеток в  $\text{мм}^3$ , тромбоцито-

пения, вызванная гепарином, в анамнезе; активная язва желудка и кишечника; продолжающееся тяжелое кровотечение; недавнее внутримозговое кровотечение; тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия; тяжелое заболевание печени (включая варикозное расширение вен пищевода); тяжелая травма или недавно перенесенное хирургическое вмешательство (особенно на глазах и нервной системе); острый бактериальный эндокардит.

**Основные лекарственные взаимодействия.** Риск кровотечений увеличивается при сочетании с другими антитромботическими препаратами; антикоагулянтное действие нефракционированного гепарина уменьшается при одновременной инфузии нитроглицерина в высоких дозах; риск развития гиперкалиемии увеличивается при сочетании с калийсберегающими диуретиками, ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II.

#### Литература

1. Hirsh J., Raschke R. Heparin and Low-Molecular-Weight Heparin The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 188S-203S.
2. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. European Heart Journal 2003; 24: 28-66.
3. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). 2004; полный текст доступен на [www. acc. org](http://www.acc.org).
4. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persisting ST-segment elevation. Eur Heart J 2002; 23: 1809-1840.
5. 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). 2002; полный текст доступен на [www. acc. org](http://www. acc. org).
6. Braunwald E., Antman E. M., Beasley J. W. et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: summary article. 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). Circulation 2002; 106: 1893-1900.
7. Рекомендации ВНОК по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Кардиология 2004, № 4, приложение: 1-2.
8. Harrington R. A., Becker R. C., Ezekowitz M. et al. Antithrombotic Therapy for Coronary Artery Disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 513S-548S.
9. Menon V., Harrington R. A., Hochman J. S. et al. Thrombolysis and Adjunctive Therapy in Acute Myocardial Infarction. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 549S-575S.
10. Geerts W. H., Pineo G. F., Heit J. A. et al. Prevention of Venous Thromboembolism. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 338S-400S.
11. International Consensus Statement. Prevention and treatment of venous thromboembolism. Int Angiol 2006; 25: 101-161.
12. Buller H. R., Agnelli G., Hull R. D. et al. Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 401S-428S.
13. Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2000; 21: 1301-1336.
14. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. Eur Heart J 2005; 26: 804-847.
15. ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). JACC 2004; 44: 671-719. Полный текст доступен на [www. acc. org](http://www. acc. org).
16. Antman E. M., Morrow D. A., McCabe C. H. et al., for the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction. N Engl J Med 2006; 354: 1477-1488.